

2n11.2820.2

Université de Montréal

Effet de l'entraînement sur le développement d'une hypertrophie cardiaque induite
par une surcharge de pression chez le rat.

par

Étienne Dumais-Roy

Département de kinésiologie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de

M.Sc. Science de l'activité physique

avril, 2000

© Étienne Dumais-Roy, 2000



30.12.2000

Universität zu Köln

Bitte die 1. und 2. Seite des Bescheidens mit dem Bescheidungsbescheid einreichen.
Für die 3. Seite des Bescheidens ist keine Angabe zu machen.

GV
201
U54
2000
n. 011

Die 1. und 2. Seite des Bescheidens sind mit dem Bescheidungsbescheid einreichen.
Für die 3. Seite des Bescheidens ist keine Angabe zu machen.

Die 1. und 2. Seite des Bescheidens sind mit dem Bescheidungsbescheid einreichen.
Für die 3. Seite des Bescheidens ist keine Angabe zu machen.

Seite 1/1



Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Effet de l'entraînement sur le développement d'une hypertrophie cardiaque induite
par une surcharge de pression chez le rat.

présenté par

Etienne Dumais-Roy

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Président-rapporteur: Philippe Bardenier
Directeur des recherches: Louis Béliveau
Co-directeur: Angelo Calderaro
Membres du jury: Hélène Renaud

Mémoire accepté le : 28 août 2002

SOMMAIRE

L'induction d'une surcharge de pression dans le cœur de rat cause une hypertrophie associée à des dysfonctions cardiaques. Par contre, l'entraînement en endurance provoque des hypertrophies associées à des améliorations de la fonction cardiaque. L'objet de cette étude était de comparer l'effet d'un entraînement préalable sur la fonction de cœurs soumis à une surcharge de pression. Pour ce faire, des surcharges de pression ont été créées par une sténose aortique chez des rats préalablement sédentaires ou soumis à un entraînement volontaire de trois semaines. Une semaine après l'induction de la surcharge, les cœurs ont été prélevés pour la mesure des propriétés contractiles à l'aide d'un modèle de perfusion cardiaque *in vitro*. L'entraînement volontaire de trois semaines a provoqué une hypertrophie cardiaque (13%) qui n'est pas associée à des changements de la fonction cardiaque. La surcharge de pression a provoqué une hypertrophie cardiaque (12%) qui est associée à des augmentations de la fonction systolique (augmentation de 35 % du dP/dt_{max} et de 27 % de la pression développée normalisée) et de la fonction diastolique active (augmentation 32 % du dP/dt_{min}). La combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression a eu un effet additif sur l'hypertrophie cardiaque (20 %), associé à des augmentations de la fonction systolique (augmentation de 24 % du dP/dt_{max}) et de la fonction diastolique active (augmentation de 37 % du dP/dt_{min}). Ces différences de la fonction sont similaires à celles retrouvées lors de la surcharge de pression. Finalement, la combinaison des deux stimuli a apporté des diminutions de l'expression des ARNm du collagène de type I. Cette étude montre que les cœurs

soumis à une surcharge de pression sont capables de compenser cette surcharge, et qu'un entraînement préalable a peu d'effet sur la réponse fonctionnelle de ces coeurs. Par contre, la combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression semble produire une plus grande hypertrophie cardiaque que la surcharge de pression ou l'entraînement seuls. Finalement, l'entraînement semble diminuer l'expression de collagène dans les coeurs des animaux soumis à une surcharge de pression, ce qui suggère qu'à long terme, ceux-ci pourraient répondre plus efficacement que les animaux sédentaires à l'imposition d'une surcharge de pression.

TABLES DES MATIERES

SOMMAIRE.....	III
TABLES DES MATIÈRES.....	V
LISTES DES TABLEAUX.....	VII
LISTES DES FIGURES.....	VIII
LISTES DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IX
DÉDICACE.....	X
REMERCIEMENTS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
I) HYPERTROPHIE CARDIAQUE PHYSIOLOGIQUE.....	3
<i>Changements morphologiques.....</i>	<i>4</i>
<i>Métabolisme du calcium.....</i>	<i>8</i>
<i>Activité enzymatique.....</i>	<i>9</i>
<i>Système sympathique.....</i>	<i>10</i>
<i>Collagène.....</i>	<i>12</i>
<i>Peptide natriurétique auriculaire.....</i>	<i>13</i>
<i>Propriétés contractiles.....</i>	<i>13</i>
II) HYPERTROPHIE CARDIAQUE PATHOLOGIQUE.....	18
<i>Changements morphologiques.....</i>	<i>19</i>
<i>Collagène.....</i>	<i>22</i>
<i>Métabolisme du calcium.....</i>	<i>24</i>
<i>Activité enzymatique.....</i>	<i>26</i>
<i>Système sympathique.....</i>	<i>27</i>
<i>Peptide natriurétique auriculaire.....</i>	<i>29</i>
<i>Propriétés contractiles cardiaques.....</i>	<i>29</i>
III) COMBINAISON DES DEUX MODÈLES.....	36
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	39
<i>Modèle animal.....</i>	<i>39</i>
<i>Chirurgie.....</i>	<i>41</i>
<i>Analyses biochimiques.....</i>	<i>43</i>
<i>Propriétés contractiles cardiaques.....</i>	<i>51</i>
<i>Analyse statistique.....</i>	<i>53</i>
RÉSULTATS.....	54
<i>Distance parcourue par les rats entraînés.....</i>	<i>54</i>
<i>Caractéristiques morphologiques des cœurs.....</i>	<i>54</i>
<i>Propriétés fonctionnelles des cœurs.....</i>	<i>57</i>
<i>Activité enzymatique et concentration d'hydroxyproline des cœurs.....</i>	<i>60</i>
<i>Expression des ARNm du PNA et du collagène.....</i>	<i>61</i>
DISCUSSION.....	66
<i>Kilomètres parcourus par les rats.....</i>	<i>66</i>

<i>Changements morphologiques des cœurs</i>	67
<i>Propriétés fonctionnelles des cœurs</i>	71
<i>Expression des ARNm</i>	74
LIMITES DE CETTE RECHERCHE	78
CONCLUSION	80
RÉFÉRENCES	81

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I	Poids corporel et poids cardiaques en valeur absolue et en valeur relative	57
Tableau II	Fonction cardiaque <i>in vitro</i>	60

LISTES DES FIGURES

Figure 1	Photographie de la cage d'exercice volontaire.....	42
Figure 2	Courbes de pression diastolique (A) et systolique (B) en fonction du volume télédiastolique (VTD, nl).....	59
Figure 3	Activité enzymatique de la citrate synthase (A) et de la phosphofructokinase, PFK (B).....	61
Figure 4	Concentration d'hydroxyproline.....	61
Figure 5	Expression de l'ARNm du PNA.....	63
Figure 6	Exemple de l'effet d'aucun traitement (SED), de l'exercice (EX), de la surcharge de pression (SED-SP) et de la combinaison des deux modèles (EX-SP) sur l'expression de l'ARNm du PNA et du collagène de type I	65
Figure 7	Expression de l'ARNm du collagène de type I.....	66

LISTES DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AC	=	adénylate cyclase
ARNm	=	acide ribonucléique messager
ARNr	=	acide ribonucléique ribosomal
ATPase	=	adénosine triphosphatase
CIRC	=	«Calcium-Induced Calcium-Release»
CrK	=	créatine kinase
CS	=	citrate synthase
DO	=	densité optique
DPEC	=	H ₂ O + pyrocarbonate diéthyle (0,1 %)
dP / dt	=	variation de pression en fonction du temps
DTDVG	=	dimension télédiastolique du ventricule gauche
EX	=	exercice-opération simulée
EX-SP	=	exercice-surcharge de pression
Fc _{max}	=	fréquence cardiaque maximale
PFK	=	phosphofructokinase
PNA	=	peptide natriurétique auriculaire
PTDVG	=	pression télédiastolique du ventricule gauche
RS	=	réticulum sarcoplasmique
SED	=	sédentaire-opération simulée
SED-SP	=	sédentaire-surcharge de pression
SERCA2a	=	isoforme 2a de la pompe Ca ²⁺ -ATPase
V _{max}	=	vélocité maximale de contraction
VES _{max}	=	volume d'éjection systolique maximale
VO _{2max}	=	consommation maximale d'oxygène
VTD	=	volume télédiastolique

DEDICACE

Je dédis ce mémoire :

- à mes parents Lise et Jacques, ainsi qu'à leurs conjoints respectifs Paul et Pierrette, qui ont tous su me supporter autant sur le plan personnel que matériel**

- à ma fiancée Marie-France qui m'a apporté l'énergie nécessaire pour terminer ce mémoire**

- à mon frère Antoine pour sa fidèle compréhension**

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Louise Béliveau pour le choix du projet de recherche, pour la qualité des corrections et pour les encouragements.

Angelo Calderone pour la collaboration au projet et pour l'apprentissage de la biologie moléculaire.

Phillip Gardiner pour les nombreux conseils.

Pierre Corriveau pour l'élaboration de la technique permettant le dosage de l'hydroxyproline ainsi que pour les nombreux conseils.

Federico Columbo et Isabelle Mercier pour l'aide au laboratoire de biologie moléculaire.

Jean-François Bouchard et Esther Millette pour la mise au point du modèle de cœur isolé.

Claude Lajoie pour le dosage des enzymes.

Le personnel non-enseignant du département de kinésiologie pour leur efficacité et leur compétence.

Tous les collègues des grades supérieurs pour leurs encouragements.

Le conseil de recherche en sciences naturelles et génie du Canada pour l'aide financière qui fut grandement appréciée.

INTRODUCTION

L'imposition d'une surcharge de pression sur le cœur provoque le développement d'une hypertrophie cardiaque. Au début, cette hypertrophie cardiaque, dite compensatoire, permet au cœur de maintenir une fonction adéquate. Cependant, à plus long terme, malgré la présence d'une hypertrophie, l'imposition chronique d'une surcharge de pression est associée à des dysfonctions contractiles, d'où le terme hypertrophie pathologique. Les dysfonctions contractiles seraient principalement le résultat d'une augmentation de la concentration de collagène, d'une transition des types de fibres contractiles vers la forme lente et de perturbations du métabolisme du calcium. Par contre, l'entraînement physique provoque aussi des hypertrophies cardiaques, qui ne sont toutefois pas accompagnées de dysfonctions, mais plutôt d'améliorations de la fonction cardiaque. Ces améliorations seraient en partie attribuables à l'augmentation du remplissage lors de la diastole. Dans ce mémoire, nous allons nous intéresser au phénomène de l'hypertrophie cardiaque physiologique (entraînement) et pathologique (surcharge de pression), ainsi qu'à la combinaison des deux.

Plus particulièrement, le but de cette étude est de vérifier, chez le Rat, l'effet d'un entraînement préalable sur la réponse cardiaque à une surcharge de pression. L'hypothèse de notre étude est que l'entraînement va améliorer la fonction des cœurs soumis à une surcharge de pression.

Pour vérifier cette hypothèse, des surcharges de pression ont été créées par une sténose aortique chez des rats préalablement sédentaires ou soumis à un entraînement volontaire de trois semaines. Une semaine après l'induction de la surcharge de pression, les cœurs ont été prélevés pour mesurer les propriétés contractiles à l'aide d'un modèle de perfusion cardiaque *in vitro*. Certaines variables biochimiques pouvant nous renseigner sur les mécanismes sous-jacents aux changements des propriétés contractiles ont aussi été étudiées.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Dans cette section, nous allons présenter différentes variables étudiées dans les travaux de recherche portant sur l'hypertrophie cardiaque physiologique et l'hypertrophie cardiaque pathologique ainsi que sur la combinaison des deux modèles. Très peu d'études se sont cependant intéressées à cette combinaison. La plupart de temps, nous nous référerons à des études effectuées chez le Rat, mais aussi chez d'autres espèces dont le Chien, le Chat et l'Humain. Parmi les variables rapportées dans la littérature, nous nous intéresserons surtout à celles concernant les protéines contractiles, le collagène, les vaisseaux sanguins, le métabolisme du calcium, l'activité enzymatique, la géométrie du myocarde, le système sympathique et le peptide natriurétique auriculaire (PNA). Ces variables sont importantes pour comprendre les altérations de la fonction cardiaque et sont fréquemment rapportées dans la littérature portant sur l'hypertrophie cardiaque.

I) HYPERTROPHIE CARDIAQUE PHYSIOLOGIQUE

L'entraînement en endurance semble être le seul stimulus biologique produisant des adaptations cardiaque positives (Moore, 1999). Contrairement à l'imposition chronique d'une surcharge de pression, l'entraînement en endurance induit une hypertrophie cardiaque qui est accompagnée d'améliorations de la fonction cardiaque et des caractéristiques biochimiques des cœurs (Buttrick et Scheuer, 1987). Dans cette section, nous verrons comment l'hypertrophie

cardiaque secondaire à un régime d'entraînement en endurance permet des améliorations de la fonction cardiaque. Nous exposerons tout d'abord les changements de certaines variables des cœurs soumis à l'entraînement en endurance puis leur relation avec la fonction cardiaque.

Changements morphologiques

Bien qu'il y ait présence d'une surcharge de pression, l'entraînement est surtout associé à une surcharge de volume (Schaible et Scheuer, 1985 ; Braun, 1994 ; Booth et Thomason, 1991). Chez le rat, cette surcharge de volume induit une hypertrophie cardiaque (Buttrick et Scheuer, 1987 ; Braun, 1994 ; Moore et Korzick, 1995 ; Moore, 1999), et ce, dans les 14 jours qui suivent le début du protocole d'entraînement (Hickson et al., 1979 ; Henriksen et al., 1994). Cette hypertrophie est caractérisée par une augmentation du poids des deux ventricules, quoique le ventricule droit pourrait être plus sensible au développement de l'hypertrophie que le ventricule gauche (Anversa et al., 1982 ; 1983 ; Loud et al., 1984 ; Schaible et al., 1984 ; Breisch et al., 1986 ; Kingwell et al., 1998). Il semble aussi que l'hypertrophie induite par l'entraînement serait réversible (Hickson et al., 1979 ; Karhunen et al., 1988), puisqu'il a été démontré que le poids du cœur peut diminuer de 60 % dans la première semaine de l'arrêt de l'entraînement (Hickson et al., 1979).

L'hypertrophie cardiaque est reflétée par le poids total des cœurs, mais peut aussi être reflétée par l'index d'hypertrophie cardiaque qui est le rapport entre le poids du cœur et le poids corporel de l'animal. Suite à l'entraînement chez le rat,

les valeurs d'hypertrophie varient selon les études de 0 à 25 % (Pour revue, voir : Perrault et Turcotte, 1994 ; Moore et Korzick, 1995). Le sexe, la modalité d'entraînement et la méthode d'évaluation de l'hypertrophie cardiaque semblent tous influencer les valeurs rapportées (Schaible et Scheuer, 1985 ; Perrault et Turcotte, 1994). Par exemple, il a été rapporté que chez les mâles, l'apparition d'une hypertrophie cardiaque, reflétée par l'index d'hypertrophie, pourrait être biaisée par le fait que les rats mâles entraînés semblent aussi prendre moins de poids que les animaux contrôles. Ceci augmenterait donc l'index d'hypertrophie sans nécessairement augmenter le poids du cœur (Schaible et Scheuer, 1979). Certains auteurs ont aussi rapporté des différences d'hypertrophie cardiaque selon que les rats étaient entraînés sur tapis roulant ou à la nage (Perrault et Turcotte, 1994). Pour le modèle d'entraînement utilisé dans cette étude, c'est-à-dire un modèle d'entraînement volontaire, les différentes études rapportent que les dimensions cardiaques internes, le poids des ventricules et le poids des cœurs entiers peuvent augmenter (Hoffmann et al., 1987 ; Henriksen et al., 1994 ; Woodiwiss et al., 1996 ; Kingwell et al., 1998). Finalement, notons que plusieurs des études rapportées dans le texte qui suit ont été effectuées sur des rats entraînés à la nage, qui est un modèle particulièrement intéressant pour développer des hypertrophies cardiaques, mais qui peut aussi induire un très grand stress. Or, puisque le stress seul pourrait induire des hypertrophies cardiaques, il est important de considérer que l'utilisation de la nage comme modalité d'entraînement peut surévaluer la valeur de l'hypertrophie due à l'entraînement (Perrault et Turcotte, 1994).

Géométrie

Dans les conditions où l'entraînement en endurance a induit des hypertrophies cardiaques, il est reconnu que l'hypertrophie est le résultat d'une augmentation de la grosseur des myocytes cardiaques plus que de leur nombre, puisque dès la naissance, les cellules musculaires perdent leur capacité de prolifération ou de division cellulaire (Ljungqvist et Unge, 1973 ; Zak, 1973). L'augmentation de la grosseur des myocytes est accompagnée d'une augmentation de leur longueur, d'augmentations légères voir inexistantes de leur diamètre et d'aucun changement de la longueur des sarcomères (Anversa et al., 1982 ; 1983 ; Loud et al., 1984). De plus, White et al. (1988) suggéraient que l'entraînement en endurance provoque une augmentation de l'aire des fibres épiscopiales, sans changements de l'aire des fibres endocardiales. Finalement, des études effectuées sur des préparations de myocytes isolés ont également démontré des augmentations significatives de la longueur des cellules d'environ 5 à 7 %, sans changements de leur épaisseur (Moore et al., 1993). Collectivement, ces études suggèrent que l'entraînement en endurance stimule davantage une croissance longitudinale des cellules ou hypertrophie excentrique. Cette caractéristique géométrique est fondamentale puisqu'elle entraîne une augmentation du volume télédiastolique (VTD), lequel aura des conséquences très importantes sur la fonction cardiaque (Moore, 1999).

Circulation coronaire

Il a été démontré que l'entraînement en endurance induit une prolifération et une élongation des artérioles cardiaques (Ljungqvist et Unge, 1973 ; Breisch et al., 1986 ; Anversa et al., 1987). Il semble aussi que les capillaires auraient la capacité de proliférer, ou d'augmenter leur surface, de façon parallèle à l'hypertrophie des myocytes (Ljungqvist et Unge, 1973 ; Thomas, 1985 ; Breisch et al., 1986 ; Hudlicka, 1991). Ceci maintiendrait ou même diminuerait la distance entre les capillaires et les myocytes (Anversa et al., 1983) et augmenterait ainsi la capacité d'échange des capillaires (Laughlin et al., 1989). Finalement, l'entraînement pourrait augmenter la capacité de vasodilatation des artères coronaires, en augmentant par exemple la sensibilité des cellules musculaires lisses aux substances vasodilatatrices, ce qui permettrait aussi une meilleure perfusion du myocarde (Laughlin et McAllister, 1992 ; Laughlin et al., 1998). Bref, il semblerait que l'entraînement améliore ou à tout le moins maintient la capacité de diffusion de l'oxygène au myocarde.

Protéines contractiles

Dans le modèle de rats entraînés à la nage, il a été démontré que l'activité de l'ATPase myofibrillaire est augmentée (Bhan and Scheuer, 1972 ; 1975 ; Bhan et al., 1975 ; Malhorta et al., 1976 ; Pagani et Solaro, 1983 ; Pierce et al., 1989). Cette augmentation pourrait être attribuable à la transition des types de myosine. En effet, il existerait trois principaux types de myosine dont la nomenclature varie en fonction des auteurs : la forme rapide (α ou V_1), la forme lente (β ou V_3) et la

combinaison des deux ($\alpha\beta$ ou V_2). Chez le rat adulte, la forme rapide constitue la majeure partie des myosines, contrairement au gros mammifère ou à l'humain chez qui la forme lente prédomine (Baldwin, 1985 ; Swynghedauw, 1990). Or, il semblerait que l'entraînement induise une transition du type de fibres de la forme lente vers la forme rapide, ce qui expliquerait l'augmentation de l'activité de l'ATPase myofibrillaire (Malhorta et al., 1984 ; Pagani et Solaro, 1983 ; Schaible et al., 1987a ; Geenen et al., 1996). Finalement, l'hypertrophie cardiaque induite par l'exercice ne semble pas être associée à des augmentations de l'expression des myosines de type β , ce qui contraste nettement avec l'hypertrophie pathologique, telle que présentée dans la section suivante.

Métabolisme du calcium

Avec sa pompe Ca^{2+} -ATPase, le réticulum sarcoplasmique (RS) est le principal régulateur du mouvement intracellulaire de calcium dans le cœur (Moore, 1999). Il serait particulièrement intéressant de démontrer que l'entraînement induit une augmentation de la libération de calcium par le RS puisque le calcium pourrait (a) directement augmenter la production de force en activant l'ATPase myofibrillaire, (b) libérer davantage de calcium selon la théorie CIRC (calcium-induced release of calcium) et (c) stimuler le métabolisme via son effet sur les différentes voies métaboliques (Klug et Tibbits, 1988). De façon générale, il semble toutefois que l'entraînement ait peu d'effet sur la pompe Ca^{2+} -ATPase du RS. La seule exception provient d'études effectuées sur des rats entraînés à la nage. Dans ce modèle, il a été démontré que la liaison et la reprise du calcium des vésicules isolées de RS de cœurs entraînés peuvent être augmentées

(Penpargkul et al., 1977 ; Malhorta et al., 1981). Toutefois, d'autres études utilisant aussi la nage et d'autres régimes d'entraînement n'ont pas rapporté de résultats semblables, suggérant que l'entraînement a en général peu d'effet sur les mécanismes de libération du calcium par le RS (Penpargkul et al., 1980 ; Pagani et Solaro, 1984 ; Levin et Kinasewitz, 1986 ; Laughlin et al., 1992).

De plus, il est important de considérer que la libération du calcium par le RS est intimement reliée aux canaux de type L du sarcolemme. Tel que revu par Mukherjee et Spinale (1998), les canaux de type L, qui sont sensibles au courant électrique, permettent l'initiation de l'entrée du calcium dans la cellule à partir du potentiel d'action. L'activation de ces canaux, par la dépolarisation du sarcolemme, permet à des petites quantités de calcium d'entrer dans la cellule. Or, ces petites quantités de calcium permettent de provoquer la sortie du calcium du RS, par le mécanisme de CICR, ce qui permet éventuellement la contraction musculaire. Cependant, les études effectuées sur ce mécanisme à l'entraînement ont rapporté des résultats critiquables, d'où l'impossibilité de conclure sur l'effet de l'entraînement dans le transport du calcium à travers le sarcolemme (Moore, 1999).

Activité enzymatique

Avant la naissance et chez le nouveau-né, le cœur utilise davantage les substrats glycolytiques tels le glucose et le lactate, alors qu'à l'âge adulte, les acides gras deviennent le principal substrat énergétique. Cette transition du métabolisme glycolytique vers un métabolisme utilisant davantage les acides gras

est un processus très complexe qui implique la maturation des mitochondries et des changements importants des niveaux circulants d'acide gras et de lactate (Lopaschuk et al., 1992). L'effet de l'entraînement sur les enzymes qui régulent le métabolisme du cœur est également complexe et plutôt controversé. L'activité maximale de la citrate synthase, la succinate déshydrogénase, la cytochrome oxidase, la malate déshydrogénase mitochondriale et la phosphofructokinase de cœurs de rats n'ont pas montré de changements importants suite à divers protocoles d'entraînement (Oscai et al., 1971 ; Baldwin et al., 1977a ; Penpargkul et al., 1978 ; Kainulainen et al., 1990). Toutefois, d'autres études ont rapporté des augmentations d'activité de certaines enzymes. L'activité maximale de la coenzyme Q et de la cytochrome c de rats ont été augmentées après 6 mois d'entraînement sur tapis roulant (Beyer et al., 1984). L'activité maximale de la lactate déshydrogénase et de l'hexokinase a été augmentée après 4 et 12 semaines d'entraînement à la nage et à la course respectivement (York et al., 1976 ; Ji et al., 1987). Il est donc très difficile de conclure en général quant à l'effet de l'entraînement sur l'activité enzymatique des tissus cardiaques. Néanmoins, il semble bien que l'entraînement n'induit pas de changement drastique du profil métabolique du cœur (Pour une revue voir Moore, 1999).

Système sympathique

Il est connu que les effets du système sympathique sur la contraction cardiaque sont modulés par les protéines G, l'adénylate cyclase (AC) et différentes protéines kinases. Par exemple, la phosphorylation des canaux calciques augmente

la concentration du calcium pendant la systole, ce qui pourrait augmenter la force de contraction (Klug et al., 1993).

L'effet de l'entraînement sur les différents aspects du système sympathique a été étudié dans une variété de modèles d'entraînement. L'activité sympathique, telle que reflétée par la concentration de catécholamines circulantes, est diminuée chez les gens entraînés comparativement aux personnes sédentaires pour une même intensité absolue d'effort sous-maximale, mais pas pour des intensités d'effort relatives (Péronnet et al., 1981 ; Seals et al., 1994 ; Moore, 1999). Ceci suggère que l'activité du système sympathique est intimement liée à l'intensité d'effort.

Au niveau des cardiocytes, il semble que le nombre de récepteurs β -adrénergiques soit diminué (Dohm et al., 1976 ; Sylvestre-Gervais et al., 1982 ; Takeda, et al., 1985 ; Werle et al., 1990 ; Plourde et al., 1991) ou reste inchangé (Williams, 1980 ; Williams et al., 1984 ; Hammond , 1988 ; Scarpace et al., 1992) après un programme d'entraînement. Des résultats semblables ont été rapportés pour l'adénylate cyclase (AC), où l'entraînement a augmenté (Bohm et al., 1993), diminué (Dohm et al., 1976) ou n'a provoqué aucun changement (Moore et al., 1982 ; Davidson et al., 1986) de l'activité basale. Certaines études suggèrent aussi que l'entraînement pourrait avoir des effets sur le couplage récepteurs β et AC. En effet, chez le rat, il a été démontré que l'entraînement induit des augmentations de l'activité de l'AC sans changement du nombre de récepteurs (Bohm et al., 1993). Un tel effet pourrait être modulé par les protéines G stimulantes ou inhibitrices, ces structures membranaires qui permettent la libération de l'AMPc, un second

messager ayant comme effet l'activation ou l'inhibition de l'AC, selon la protéine G recrutée (stimulante ou inhibitrice). Or à l'entraînement, une augmentation de AC serait accompagnée de diminution de $G_{i\alpha}$, une protéine G inhibitrice, mais d'aucun changement de $G_{s\alpha}$, une protéine G stimulante. Toutefois, des augmentations de G_s sans changements du nombre de récepteurs ont été rapportées chez des chiens soumis à un entraînement à la course (Hammond et al., 1988). Il se pourrait donc qu'une augmentation du rapport G_s / G_i résulterait en une augmentation de l'efficacité du couplage récepteurs β et AC (Moore et Korzick, 1995). En conclusion, l'effet de l'entraînement sur les récepteurs du cœur reste à préciser, mais il est possible que certaines composantes des voies de signalisations couplées aux récepteurs β -adrénergiques soient modifiées (Moore et Korzick, 1995).

Collagène

Il a été démontré que la quantité de collagène, telle qu'évaluée par la mesure de la concentration d'hydroxyproline, n'est pas augmentée dans les cœurs de rats soumis à un régime d'entraînement à la nage (Kunz et al., 1981). Il semble même que l'entraînement pourrait renverser les augmentations de la concentration de collagène observées dans les cœurs de rats âgés (Thomas et al., 1992). Ceci contraste nettement avec le modèle d'hypertrophie pathologique où l'induction d'une fibrose sera démontrée très clairement dans la section traitant de l'hypertrophie pathologique.

Peptide natriurétique auriculaire

Dans des conditions normales, le peptide natriurétique auriculaire (PNA) est une hormone qui est libérée presque essentiellement par les oreillettes lors de leur étirement, par exemple lors d'augmentations de la pression artérielle. Elle peut provoquer une diurèse, une natriurèse et une vasodilatation, permettant ainsi un rétablissement à court terme de la pression artérielle (Atlas et Laragh, 1987). Il semble que l'expression du PNA de cœur entier de rats reste inchangée suite à un entraînement à la course ou à la nage (Ruskoaho et al., 1989 ; Azizi et al., 1995). Toutefois, d'autres études ont rapporté des augmentations de l'expression du PNA dans l'épicarde de cœur de rats entraînés à la course (Mantymaa et al., 1994 ; Perhonen et al., 1997). Ces différences pourraient entre autres s'expliquer par les différentes races de rats utilisées pour ces études. De plus, il se pourrait que les augmentations de l'expression du PNA soient limitées à certaines régions du cœur ainsi qu'aux premiers jours d'entraînement puisque après 21 jours, aucune différence des quantités d'ARNm du PNA n'a été observé dans l'épicarde des rats entraînés à la course (Perhonen et al., 1997).

Propriétés contractiles

L'une des plus importantes adaptations de l'organisme suite à un programme d'entraînement est une augmentation de la VO_{2max} (Moore, 1999). Habituellement, les modifications de la VO_{2max} sont essentiellement le résultat d'augmentations du volume maximal d'éjection systolique (VES_{max}) et de la différence maximale artério-veineuse en oxygène. L'augmentation du VES_{max} est

presque toujours associée à des augmentations de la dimension télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG), ce qui est considéré comme la «signature» de l'effet de l'entraînement sur le cœur (Scheuer et Tipton, 1977 ; Tipton, 1984 ; Schaible et Scheuer, 1985 ; Moore, 1999).

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette augmentation de la DTDVG. Parmi ceux-ci, nous retrouvons l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG), du temps de remplissage, de la compliance du myocarde et l'augmentation des dimensions intrinsèques de la chambre cardiaque.

L'augmentation du temps de remplissage est le résultat de la bradycardie induite par l'entraînement (Smith et al., 1989 ; Gledhill et al., 1994). En effet, il a été démontré au repos que le cœur de sujets entraînés bat moins rapidement que le cœur de sujets sédentaires. Cette bradycardie serait reliée à des facteurs intrinsèques et extrinsèques. Les facteurs extrinsèques pourraient inclure des augmentations et des diminutions du tonus parasympathique et sympathique respectivement (Lin et Horvath, 1972 ; Smith et al., 1989). L'implication de facteurs intrinsèques dans l'apparition d'une bradycardie post-entraînement provient surtout d'une étude qui a démontré une diminution de la fréquence intrinsèque des oreillettes de cœur isolé de rats entraînés (Schaefer et al., 1992).

Un effet de l'entraînement sur la compliance du myocarde n'a pas encore été démontré clairement. Chez le rat adulte, il a été observé que l'entraînement peut augmenter (Woodiwiss et Norton, 1995) ou ne pas modifier (Schaible et al., 1987a ; Hepp et al., 1974) la compliance du myocarde en diastole. Ces différences

pourraient être dues aux techniques utilisées et à la complexité des interprétations des études effectuées sur la compliance. Par exemple, la compliance est déterminée par la relaxation passive et active des tissus. La relaxation active fait référence aux mécanismes de la relaxation impliqués dans le transport du calcium tels que l'activité de la pompe Ca^{2+} -ATPase du RS et l'échangeur Na^+ - Ca^{2+} de la membrane extracellulaire, alors que la relaxation passive fait référence aux propriétés élastiques du cœur qui sont grandement déterminées par la densité et le croisement des fibres de collagène (Klug et al., 1993).

Il est connu que la compliance du myocarde peut grandement être altérée dans certaines conditions pathologiques, où elle diminue avec l'augmentation du tissu conjonctif (Weber, 1987 ; Thomas et al., 1992 ; Woodiwiss et al., 1996). Ce type de changement diminue la compliance passive du myocarde. Puisqu'il a été démontré que la concentration de collagène n'est pas augmentée avec l'entraînement, il est peu probable que la compliance passive du myocarde diminue. Pour leur part, les caractéristiques de la compliance active du myocarde incluent la reprise du calcium et l'affinité de l'appareil contractile pour le calcium (Gilbert et Glantz, 1989). Par exemple, les modèles du diabète et du vieillissement ont permis de démontrer une diminution de la reprise du calcium par le RS et des altérations dans les isoformes de la Troponine T qui contribueraient à l'augmentation de la rigidité du myocarde lors de la diastole (Lakatta, 1993 ; Hofmann et al., 1995 ; Taffet et al., 1996 ; Tate et al., 1996). Or, il est maintenant bien connu que l'entraînement peut normaliser la compliance du myocarde en diastole dans le modèle de diabète (Woodiwiss et al., 1996 ; Woodiwiss et al.,

1998). De plus, il a été démontré que cette amélioration de la compliance n'était pas associée à des changements de la composition du tissu fibreux, suggérant une amélioration des caractéristiques actives (Woodiwiss et al., 1998). De plus, il a aussi été démontré que l'entraînement peut augmenter la variation de pression négative et peut diminuer le temps de raccourcissement des éléments contractiles, ce qui suggère une augmentation de la fonction diastolique active (Bersohn et Scheuer, 1977)

Comme il a été exposé un peu plus haut, les changements de la géométrie ou des dimensions intrinsèques du myocarde peuvent avoir des implications importantes sur la fonction cardiaque. Or, si la circonférence d'une chambre de forme elliptique, par exemple le ventricule gauche, augmente de 5 % suite à l'augmentation de 5% de la longueur des myocytes, l'augmentation prévue du volume de cette chambre est d'environ 16 % (Moore, 1999). Puisqu'il a été démontré, suite à l'entraînement, que l'étirement des myocytes est indépendante de la longueur des sarcomères, l'augmentation de la DTDVG secondaire à l'étirement des myocytes produira une situation où le VTD peut être augmenté sans changements de la longueur des sarcomères. Cette augmentation du VTD, sans changement de la longueur des sarcomères, permettra ainsi une amélioration de l'éjection par le mécanisme de Frank-Starling, en optimisant la relation «longueur du sarcomère versus tension», mais aussi en augmentant la libération du calcium (Lew, 1993). D'ailleurs, ces mécanismes pourraient aussi expliquer l'effet de l'entraînement sur le déplacement vers la droite de la courbe «pression-volume» (Hepp et al., 1974).

Comme il vient d'être constaté, l'entraînement induit des modifications des propriétés du myocarde, qui ont des effets sur la fonction cardiaque en augmentant le VTD, donc des effets sur la fonction diastolique. Par contre, il est également important de considérer la fonction systolique ou l'appareil contractile proprement dit. Ainsi, il semble que l'entraînement induit des changements de la fonction systolique cardiaque (Moore, 1999). Ces changements seraient davantage orientés vers une augmentation du potentiel contractile du myocarde. Toutefois, cette généralisation ne tient pas compte de la complexité et de la variabilité des effets de l'entraînement compte tenu des différents modèles d'entraînement et des différentes modalités utilisées pour mesurer la fonction cardiaque. Par exemple, l'entraînement à la course a augmenté (Mole, 1978 ; Tibbits et al., 1978 ; Tibbits et al., 1981) ou n'a provoqué aucun changement dans le développement de la force isométrique maximale de muscles papillaires de rats (Nutter et al., 1981). Dans le modèle *in vitro* de cœur isolé, l'entraînement a aussi apporté des résultats un peu contradictoires, où à la fois des augmentations (Penpargkul et Scheuer, 1970 ; Scheuer et al., 1974 ; Bersohn et Scheuer, 1977 ; Schaible et al., 1987a ; Schaible et al., 1987b) et aucun changement (Fuller et Nutter, 1981 ; Bowles et al., 1992 ; Bowles et Starnes, 1994) de la vitesse du développement de la pression ont été rapportés. Dans le modèle *in vivo*, l'entraînement a encore une fois augmenté (Codini et al., 1977 ; Dowell et al., 1977 ; Schaible et al., 1981 ; Schaible et Scheuer, 1981) ou n'a rien changé (Barnard et al., 1980 ; Baldwin et al., 1981 ; White et al., 1987 ; Fitzsimons et al., 1990) à la fonction des cœurs. Le seul consensus de l'effet de l'entraînement sur la fonction cardiaque provient d'études où une ischémie a été induite. En effet, dans ces études, il a été démontré que les

cœurs de rats entraînés ont un meilleur rétablissement de leur fonction suite à une période d'ischémie (Scheuer et Stezoski, 1972 ; Libonati et al., 1997 ; Spencer et al., 1997). Ces améliorations pourraient être le résultat d'une utilisation plus efficace de l'énergie pour le travail externe du cœur +(Scheuer et Stezoski, 1972), d'une augmentation de la sensibilité au calcium et des niveaux de glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (Libonati et al., 1997) ou d'adaptations du système de la créatine kinase (Spencer et al., 1997).

En conclusion, l'entraînement en endurance augmente la fonction cardiaque, principalement par une augmentation de la fonction diastolique. Pour sa part, la fonction systolique peut être soit augmentée ou inchangée, tout dépendant des modalités expérimentales. Aussi, un entraînement en endurance provoque des changements de la géométrie du cœur, de la circulation coronaire, de la quantité de protéines contractiles et de l'activité du système sympathique, sans toutefois changer le métabolisme du calcium, la quantité de collagène, l'activité de plusieurs enzymes et le PNA

II) HYPERTROPHIE CARDIAQUE PATHOLOGIQUE

L'hypertrophie cardiaque est dite pathologique lorsqu'elle est accompagnée de diminutions des fonctions cardiaques secondaires à une surcharge de pression ou de volume. Ces diminutions sont le résultat de changements morphologiques qui peuvent s'observer tant au niveau des structures qu'au niveau

de l'expression des protéines constituant ces structures. Dans cette section, nous discuterons des mêmes variables que dans la section sur l'hypertrophie cardiaque physiologique. De plus, nous discuterons essentiellement de modèles de surcharge de pression.

Changements morphologiques

L'induction d'une surcharge de pression sur le myocarde entraîne le développement d'une hypertrophie cardiaque. Cependant, le degré d'hypertrophie peut varier en fonction de la technique utilisée pour induire cette surcharge (Mercadier et al., 1981), de la méthode de mesure de l'hypertrophie (Wong et al., 1997), du temps pendant lequel la surcharge est imposée (Feldman et al., 1993), du type d'animaux utilisé (Fujii et al., 1988) et du type de souche à l'intérieur d'une même espèce (Mercadier et al., 1981 ; Feldman et al., 1993). Par exemple, des études utilisant la ligature de l'aorte ascendante démontrent des hypertrophies plus importante que celles utilisant la ligature de l'aorte abdominale pour des rats de même souche chez qui la surcharge a été imposée pendant huit semaines (Doering et al., 1988 ; Feldman et al., 1993). Aussi, des rats spontanément hypertendus ne semblent pas avoir le même degré d'hypertrophie que des rats chez qui la surcharge de pression est due à une ligature de l'aorte abdominale (Mercadier et al., 1981). Les valeurs d'hypertrophie peuvent donc varier entre 0 et 120 % (Mercadier et al., 1981). Toutefois, tous ces modèles semblent efficaces pour induire des hypertrophies cardiaques.

Enfin, tout comme dans le modèle d'entraînement, il semble qu'au niveau des myocytes, l'hypertrophie cardiaque induite par une surcharge de pression soit le résultat d'une augmentation de la grosseur des fibres plus que de leur nombre (Zak, 1973 ; Dowell et al., 1976b). Par contre, des augmentations de la quantité totale d'ADN ont aussi été rapportées dans ce modèle, suggérant la possibilité d'une hyperplasie. Cette hyperplasie serait toutefois limitée aux cellules non-musculaires, c'est-à-dire les fibroblastes (Dowell et al., 1976). D'ailleurs, il est maintenant bien documenté que les fibroblastes, ces cellules capables de synthétiser le collagène, sont en partie responsables de la fibrose observée dans les conditions d'hypertrophie pathologique (Weber, 1997). Comme nous verrons un peu plus loin, la fibrose est une caractéristique importante de l'hypertrophie pathologique puisqu'elle apporte des perturbations de la fonction cardiaque.

Circulation coronaire

L'induction d'une hypertrophie pathologique est caractérisée par une diminution de la densité capillaire et une diminution de la réserve coronaire, ce qui pourrait altérer la perfusion du cœur. En effet, il a été démontré que la croissance des myocytes excède la croissance des capillaires dans le modèle de constriction de l'aorte abdominale (Lund et Tomanek, 1978 ; Anversa et al., 1979). Aussi, bien que dans ce cas l'hypertrophie cardiaque soit plus progressive, le modèle de rats spontanément hypertendus a permis de démontrer que la densité capillaire est diminuée dans cette condition d'hypertrophie pathologique (Crisman et al., 1985). Ces diminutions de la densité capillaire pourraient en partie expliquer la diminution du flux coronaire maximal observé chez des rats spontanément

hypertendus (Tomanek et al., 1988). Il semble donc que la circulation coronaire est altérée dans les conditions d'hypertrophie pathologique induite par une surcharge de pression.

Protéines contractiles

Des études utilisant l'incorporation d'acides aminés radioactifs pour mesurer la synthèse protéique et celles mesurant la quantité d'ARNr total et d'ARNm des chaînes lourdes de myosine ont démontré que l'hypertrophie cardiaque serait le résultat d'une augmentation de la superficie des fibres grâce à une augmentation de la synthèse des protéines contractiles, principalement la myosine (Morkin, 1974 ; Moalic et al., 1984 ; Cutilletta, 1984 ; Ray et al., 1987 ; Delcayre et al., 1992). En fait, l'addition des sarcomères se fait de façon parallèle ce qui produit une hypertrophie de type concentrique (Anversa et al., 1979 ; Braun, 1994). De plus, il a été démontré que l'augmentation de la concentration de myosine augmente avec le degré d'hypertrophie (Kozlovskis et al., 1987) et que les niveaux d'ARNm des chaînes lourdes de myosines reviennent à la normale lorsque la surcharge est enlevée (Cutilletta, 1984). Cependant, à partir d'un certain degré d'hypertrophie, la concentration de la myosine commence à diminuer au profit d'une augmentation de l'hydroxyproline, une protéine présente dans le collagène, ce qui suggère aussi une augmentation de la fibrose dans l'hypertrophie cardiaque (voir section suivante).

Bien que la quantité totale de protéines soit augmentée dans des conditions de surcharge de pression, il est important de considérer aussi les

changements qualitatifs de ces protéines, c'est-à-dire les changements qui concernent les différents types de myosines, puisque ceux-ci peuvent grandement influencer la contraction musculaire cardiaque (Mercadier et al., 1993). Dans les cœurs de rats hypertrophiés pathologiques, il semble qu'il y aurait une transition du type de myosine de rapide vers lent. En effet, il a été démontré que les niveaux d'ARNm des myosines de type V_3 sont augmentés alors que ceux des myosines de type V_1 sont diminués suite à l'imposition d'une surcharge de pression chez le rat (Izumo et al., 1987 ; Umeda et al., 1987 ; Imamura et al., 1990 ; Gupta et Zak, 1992 ; Swoap et al., 1995 ; Calderone et al., 1995), et ce, après seulement 24 heures de surcharge (Chassagne et al., 1993). De plus, Mercadier et coll. (1981) ont démontré une corrélation positive entre les myosines V_3 et le degré d'hypertrophie, suggérant encore une fois une transition des types de myosine de rapide vers lent.

Collagène

La fibrose est une caractéristique fréquemment associée au développement d'une hypertrophie pathologique et qui est intimement liée à la diminution de la fonction cardiaque. La fibrose, qui peut être définie comme une accumulation de collagène, est l'étape qui suit la réaction inflammatoire et l'accumulation des fibroblastes (Weber, 1997).

Le collagène peut être retrouvé en différents isoformes. Les proportions sont toutefois gardées assez constantes dans les conditions d'hypertrophie pathologique. Ainsi, le collagène cardiaque serait composé à 80 % de collagène de

type I, à 15 % de type III et à 5 % d'autres types (Klug et al., 1993). Le degré de fibrose serait sous le contrôle de différents peptides ou stéroïdes plasmatiques, notamment l'angiotensine II et l'aldostérone (Brilla et al., 1990) et c'est par un jeu d'équilibre entre la synthèse et la dégradation protéique qu'il sera possible d'augmenter la quantité de collagène (Eleftheriades et al., 1993).

La fibrose, dans les conditions d'hypertrophie pathologique, se présente sous différentes phases (Jalil et al., 1989 ; Weber et al., 1988 ; 1989 ; Silver et al., 1990 ; Klug et al., 1993 ; Weber, 1997). La première phase de la fibrose est dite *réactive*, puisqu'elle permet de réagir rapidement à la surcharge de pression. À ce moment, l'ARNm du collagène augmente rapidement, atteignant un pic de synthèse après seulement trois jours (Chapman et al., 1990). Le collagène, dont la synthèse augmente parallèlement à la synthèse des protéines contractiles, servirait alors de générateur de force (Weber et al., 1989). Ce phénomène peut d'ailleurs être observé par l'augmentation de la pente de la courbe systolique contrainte-déformation (stress-strain), au dépend toutefois d'une diminution de la compliance (Jalil et al., 1989). La deuxième phase, qui est dite *excessive*, est caractérisée par une augmentation de l'épaisseur des fibres de collagène qui viennent, en plus, entourer les myocytes. À cette phase, la compliance est davantage altérée, ce qui se reflète par des augmentations de la pente de la courbe contrainte-déformation diastolique (Weber et al., 1989). Finalement, dans la dernière phase, des myocytes nécrosés sont remplacés par le collagène. Les fibres de collagène prennent alors une direction perpendiculaire à l'axe longitudinal des myocytes, s'entrecroisant ainsi avec ces derniers. Cette dernière phase est nommée *réparative* (Weber et al.,

1988) et c'est à ce moment que la compliance est le plus affectée, puisque la courbe contrainte-déformation diastolique devient exponentielle (Weber et al., 1989).

Métabolisme du calcium

En plus des modifications des protéines contractiles et non-contractiles, les structures permettant le mouvement du calcium intracellulaire sont aussi altérées lors du développement de l'hypertrophie pathologique. D'une façon générale, l'hypertrophie pathologique induit une diminution du transit du calcium à l'intérieur de la cellule. Comme le calcium influence grandement la contraction musculaire, cette diminution du transit pourrait expliquer certaines des modifications de la fonction cardiaque, notamment le ralentissement de la relaxation (Yelamarty et al., 1992) et la perturbation du couplage excitation-contraction (Klug et al., 1993). Ces perturbations du métabolisme du calcium pourraient entre autre s'expliquer par une altération de l'activité de l'ATPase du RS, des canaux Ca^{2+} - Na^{+} et ryanodynes et des canaux de type L.

Pompe Ca^{2+} -ATPase

La pompe Ca^{2+} -ATPase est une enzyme qui permet la reprise du calcium libéré dans le cytosol lors de la contraction musculaire. Elle existe en différents isoformes selon le tissu concerné (Swynghedauw, 1990). Dans le cœur, il semble

que l'isoforme 2a ou SERCA2a soit le plus présent (Wong et al., 1997). Dans les cœurs hypertrophiés pathologiques, il a été démontré que l'activité relative de l'ATPase du RS, par gramme de tissu, est diminuée (de la Bastie et al., 1990 ; Levitsky et al., 1991). Puisque la constante de dissociation de cette protéine pour le calcium ne change pas avec le développement de l'hypertrophie pathologique, ceci suggère que l'activité absolue de l'enzyme reste inaltérée (Levistky et al., 1991). La diminution de l'activité serait alors attribuable à une diminution de la quantité relative de la protéine Ca^{2+} -ATPase qui pourrait s'expliquer par une diminution du potentiel transcriptionnel de cette protéine, puisqu'il a été démontré que l'hypertrophie pathologique diminue l'activité promotrice du gène codant pour la protéine SERCA2a et que cette diminution serait suffisante pour induire la diminution de l'expression du gène SERCA2a (de la Bastie et al., 1990 ; Arai et al., 1994 ; Aoyagi et al., 1999). Collectivement, ces résultats suggèrent que les changements dans la capacité de pompage du calcium dans le cytosol sont davantage le résultat de changements quantitatifs de la protéine Ca^{2+} -ATPase que de changements qualitatifs.

Canaux Ca^{2+} - Na^+ et canaux ryanodines

Les canaux Ca^{2+} - Na^+ sont la principale voie de sortie du calcium du RS (Klug et al., 1993). Lors d'expériences utilisant des vésicules isolées de RS provenant de cœurs hypertrophiés, il a été démontré que la libération de Ca^{2+} et la

sensibilité des vésicules au calcium sont diminuées, suggérant des altérations de ces canaux (Hanf et al., 1988). De plus, il a été observé que la densité des canaux ryanodines, qui permettent eux aussi la libération de calcium hors du RS, est diminuée dans des conditions d'hypertrophie pathologique (Naudin et al., 1991). Tout ceci suggère que la libération de calcium pourrait être diminuée dans ces conditions pathologiques ce qui pourrait expliquer des perturbations dans le couplage excitation-contraction (Klug et al., 1993).

Canaux de type L

Dans des conditions d'hypertrophie pathologique, la densité des canaux de type L semble être diminuée (Nuss et Houser, 1991 ; Dixon et al., 1990). Ceci pourrait aussi expliquer certaines des perturbations dans le couplage excitation-contraction (TenEick et al., 1983).

Activité enzymatique

Dans la section portant sur les effets de l'entraînement sur le métabolisme du cœur, nous avons mentionné qu'à l'âge adulte, le cœur utilise davantage les acides gras comme substrat énergétique. Lors de situation d'hypertrophie pathologique et d'insuffisance cardiaque, il a tout d'abord été proposé que le cœur retourne à un métabolisme de type foetal avec une diminution du catabolisme des acides gras et une augmentation de l'utilisation du glucose (Bishop et Altshuld, 1970 ; Taegtmeyer et Overturf, 1988). Cependant, il a aussi été rapporté que la phosphorylation oxydative mitochondriale, la concentration des phosphates à haute teneur énergétique et l'activité des enzymes glycolytiques ne sont pas modifiées

chez des rats spontanément hypertendus, ce qui suggère que la régulation du métabolisme énergétique est bien préservée dans cette condition d'hypertrophie pathologique (Saito et al., 1978 ; Rossi et Lortet, 1996). Par contre, une autre étude a aussi démontré que la régulation des gènes codant les enzymes acyl-CoA synthétase à chaîne longue, acyl-CoA à chaîne moyenne, PFK et le transporteur du glucose GLUT-4 est diminuée d'environ 40 % chez des rats spontanément hypertendus (Sack et al., 2000). Ceci suggère que l'expression des gènes codant pour les enzymes du métabolisme glycolytique et des acides gras est coordonnée et diminuée lors de situation d'hypertrophie cardiaque pathologique et donc que le cœur ne retourne pas nécessairement à un métabolisme de type fœtal. Bref, bien qu'il pourrait y avoir des changements de l'activité de certaines enzymes dans les cœurs hypertrophiés pathologiques, les implications fonctionnelles de ces changements restent à déterminer.

Système sympathique

Dans des conditions de surcharge de pression, il semble que l'activité du système sympathique soit augmentée (Morgan et al., 1991 ; Bobik et al., 1998 ; Mancina et al., 1998). Par exemple, des augmentations de la concentration plasmatique de noradrénaline chez l'humain hypertendu et de la concentration de noradrénaline dans le cœur de rat spontanément hypertendu ont été rapportées, ce qui suggère une augmentation de l'activité du système sympathique lors de surcharge de pression (Adams et al., 1989 ; Mancina et al., 1993). En fait, chez le rat et chez l'humain, il semble que l'augmentation de l'activité du système sympathique puisse en partie expliquer la surcharge de pression (tel que revu par

Mancia et al., 1999). De plus, chez l'humain, il semble qu'elle serait en partie responsable du développement et de la progression de l'hypertrophie cardiaque, indépendamment de la surcharge de pression.

En effet, plusieurs évidences suggèrent que les catécholamines pourraient être impliquées dans le développement de l'hypertrophie cardiaque pathologique (Ostman-Smith, 1981 ; Sen et Tarazi, 1983 ; Oparil, 1985 ; Pauletto et al., 1988). Par exemple, il a été démontré que l'administration de catécholamines exogènes induit des hypertrophies de cœurs de chiens (Laks et al., 1973) et des hypertrophies de cellules cardiaques isolés de rats (Simpson, 1983). D'ailleurs, chez le rat, l'administration de catécholamines exogènes ou de substances sympathomimétiques est un modèle reconnu pour induire des hypertrophies cardiaques (Takahashi et al., 1994 ; Petrou et al., 1995 ; Wong et al., 1998). Finalement, un renversement de l'hypertrophie du ventricule gauche de rats spontanément hypertendus a été observé suite à la normalisation de l'hyperactivité sympathique et à la restauration de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques par l'administration d'antagonistes du système rénine-angiotensine (Laflamme et al., 1997). Collectivement, ces résultats suggèrent que les catécholamines pourraient être impliquées dans le développement d'une hypertrophie pathologique.

D'une façon générale, dans des condition d'hypertrophie pathologique, il semble que l'activité du système sympathique pourrait être augmentée. Cette augmentation pourrait au moins en partie expliquer l'hypertrophie. Plus d'études

seront toutefois nécessaires afin de mieux connaître les liens entre l'activation du système sympathique et l'hypertrophie cardiaque.

Peptide natriurétique auriculaire

Bien que le PNA est principalement secrété par les oreillettes, il a été démontré, dans les conditions d'hypertrophie pathologique et d'insuffisance cardiaque, que le PNA peut aussi être synthétisé et libéré par les ventricules (Nemer et al., 1986 ; Saito et al., 1987 ; Takahashi et al., 1992 ; Shimoike et al., 1997 ; Kaiser et al., 1998). De plus, il a été démontré que l'augmentation de l'ARNm du PNA des ventricules dépend de la durée de l'imposition de la surcharge de pression et de la pression intraventriculaire (Gu et al., 1989 ; Mercadier et al., 1989), suggérant que le PNA ventriculaire pourrait être un bon marqueur de l'hypertrophie pathologique (McKenzie et al., 1994 ; Younes et al., 1995).

Propriétés contractiles cardiaques

Les propriétés contractiles cardiaques font référence aux fonctions systolique et diastolique, qui peuvent être grandement altérées dans des conditions d'hypertrophie pathologique. Les premiers signes de dysfonction apparaissent au niveau de la diastole et peuvent résulter de changements de la relaxation isométrique, un indice de la relaxation active, ou de changements de la relaxation passive (Klug et al., 1993). Pour leur part, les changements des fonctions systoliques, bien que présents, arrivent un peu plus tard dans le développement de

l'hypertrophie pathologique et concernent tous les éléments faisant partie du couplage excitation-contraction (Klug et al., 1993).

Comme il a été mentionné précédemment, l'induction d'une surcharge de pression provoque des hypertrophies cardiaques, dont le degré peut varier en fonction de la surcharge imposée au cœur. Par contre, les effets de ces hypertrophies sur le fonctionnement contractile des fibres cardiaques sont un peu plus controversés. Certains auteurs ont démontré des augmentations de la fonction cardiaque (Grossman et al., 1975 ; Sasayama et al., 1976 ; Serizawa et al., 1982). Ces augmentations, qui seraient attribuables à des augmentations de la fonction systolique (Grossman et al., 1975 ; Serizawa et al., 1982), s'expliqueraient par la normalisation de la pression sur les parois des ventricules lors de la systole. En fait, au début de l'imposition de la surcharge de pression, il est assez facile d'imaginer que la pression intra-ventriculaire sur chaque myocyte est considérablement augmentée en raison de l'augmentation de la post-charge. Or, lorsque le cœur s'adapte ou s'hypertrophie, donc lorsque les myocytes deviennent plus gros, la pression imposée sur chacun des myocytes devient relativement plus faible, ce qui permet la normalisation de la pression systolique et par le fait même l'augmentation de la fonction cardiaque (Grossman et al., 1975).

Bien que certains auteurs aient rapporté des augmentations de la fonction cardiaque, la plupart des études rapportent des diminutions des fonctions systolique et diastolique. Par exemple, pour ce qui est de la fonction systolique, il a été démontré que les muscles papillaires de ventricules hypertrophiés de rats avaient une plus petite vitesse de contraction (V_{\max}) couplée à une diminution de

la force développée (Spann et al., 1967 ; Lecarpentier et al., 1987). Des résultats similaires ont été rapportés dans des cardiocytes isolés de ventricule hypertrophié de chat (Mann et al., 1991). Dans des ventricules de chiens préalablement soumis à une surcharge cardiaque, des anomalies de l'éjection ont aussi été observées lors d'augmentations de l'activité contractile induites par stimulation auriculaire (atrial pacing) (Fujii et al., 1988). Finalement, dans les cœurs hypertrophiés de rat, il a été observé que la capacité à développer une pression est diminuée (Wong et al., 1997). Il est donc clair que la fonction systolique est altérée dans les conditions d'hypertrophie pathologique.

La fonction diastolique est aussi perturbée suite à l'imposition d'une surcharge de pression. En effet, chez les rats chroniquement hypertendus et chez les rats avec sténose aortique, il a été observé que la compliance est diminuée, suggérant une diminution de la relaxation passive (Mirsky et al., 1983 ; Doering et al., 1988 ; Omens et al., 1995 ; Wong et al., 1997). De plus, la relaxation active serait aussi diminuée puisqu'une diminution de la pression développée en diastole a été observée (Moore et al., 1991 ; Wong et al., 1997). Bref, il semble bien que l'hypertrophie pathologique induise des diminutions de la fonction cardiaque qui pourraient être attribuables à plusieurs facteurs.

Premièrement, des études effectuées sur des myocytes cardiaques isolés tendent à démontrer que les diminutions de force observées dans des conditions d'hypertrophie pathologique seraient en partie reliées à des dysfonctions des cellules elles-mêmes et non à des modifications de la matrice extracellulaire (Mann et al., 1991). En effet, à partir de calculs indirects utilisant la chaleur libérée

par les contractions musculaires, des diminutions de la formation des ponts actine-myosine dans des cœurs hypertrophiés pathologiques ont été suggérées (Alpert et al., 1995). Ces diminutions de la fonction contractile des myofibrilles pourraient s'expliquer par la transition des types de myosines de rapides vers les types lents (Lompre et al., 1979 ; Mercadier et al., 1981 ; Wong et al., 1997) et par des anomalies du métabolisme du calcium (Moore et al., 1991 ; Siri et al., 1991 ; Alpert et al., 1995 ; Wong et al., 1997) telles que décrites précédemment. La transition des types de myosine de V_1 à V_3 implique nécessairement une diminution de l'activité ATPasique des myofibrilles par unité de temps, ce qui provoquerait une diminution de la formation des ponts actine-myosine. Dans le même sens, une diminution de la libération du calcium ou une diminution de la reprise du calcium diminuerait la formation de ces ponts, phénomène qui pourrait entre autre se refléter par la prolongation du développement de la tension de muscle papillaires, tel que décrit chez le furet (Gwathmey et Morgan, 1985). Tout ceci amène donc des diminutions de force telles que rapportées dans les hypertrophies pathologiques.

Deuxièmement, plusieurs études ont tenté de démontrer que les diminutions de performance de cœurs hypertrophiés pathologiquement seraient en partie attribuables à des changements de composition de la matrice extracellulaire (Doering et al., 1988 ; Jalil et al., 1989 ; Burgess et al., 1996 ; Wong et al., 1997). Par exemple, une étroite corrélation entre l'accumulation du collagène de type I et la diminution de la capacité de relaxation a été observée dans des cœurs hypertrophiés de rats (Burgess et al., 1996). De plus, une augmentation de la

rigidité lors de la diastole dans des cœurs ayant accumulé de grandes quantités de collagène a aussi été observée (Doering et al., 1988 ; Wong et al., 1997). La relation entre la compliance cardiaque et le collagène est donc indiscutable (Klug et al., 1993), d'autant plus qu'il a été démontré que les diminutions de la compliance peuvent être renversées par des inhibiteurs de la synthèse du collagène (Bing et al., 1978).

La quantité et la qualité de collagène influencent la compliance cardiaque. La qualité fait référence à l'orientation et à la localisation des fibres de collagène plutôt qu'aux différents isoformes (Klug et al., 1993). Il semble donc que l'accumulation totale et la façon dont le collagène est déposé soient les principaux déterminants de la diminution de la compliance des cœurs hypertrophiés, ce qui provoquerait des diminutions de la performance cardiaque en modifiant la relaxation passive.

Il se pourrait aussi que les diminutions de performance cardiaque ne soient ni le résultat de changement dans les propriétés des myofibrilles ni de l'accumulation de collagène, mais soient plutôt dues à des modifications géométriques des cœurs soumis à une surcharge de pression. Omens et al. (1995) ont observé des diminutions de la compliance couplées à des augmentations de la tension circonférentielle des cœurs, sans changement du contenu en collagène. Ces changements seraient davantage reliés à des augmentations du rapport rigidité de la paroi ventriculaire / rayon, qui est un indice de la géométrie globale du cœur. Toutefois, d'autres études utilisant la technique d'échocardiographie n'ont pas rapporté de réels changements de la géométrie, ce qui suggère que cette dernière

n'est pas nécessairement un facteur déterminant des dysfonctions observées dans des cœurs hypertrophiés (Pawlush et al., 1993). Toutefois, il se pourrait aussi que les différents modèles utilisés pour induire des hypertrophies cardiaques soient responsable des différences observées dans ces études.

De plus, comme il a été mentionné plus haut, les altérations dans le métabolisme du calcium pourraient également provoquer des modifications de la fonction cardiaque. Que se soit au niveau de la sortie ou de la reprise du calcium, l'hypertrophie pathologique semble induire des modifications à ces mouvements intracellulaires du calcium résultant en une perturbation du couplage excitation-contraction (Klug et al., 1993) et donc de la contraction musculaire.

La plupart des modifications pathologiques qui viennent d'être énumérées faisaient référence à des situations où l'hypertrophie était sévère, où les animaux pouvaient même se retrouver en état d'insuffisance cardiaque. Il importe donc ici d'apporter certaines nuances. En effet, des études effectuées à plus long terme et permettant de suivre davantage l'évolution de l'hypertrophie pathologique suggèrent qu'il y aurait une gradation de l'état pathologique suivant une surcharge de pression. Il se pourrait même que certaines modifications pathologiques des cœurs hypertrophiés soient réversibles (Weber et al., 1987). De plus, il a été démontré dans une population de rats spontanément hypertendus, que les signes de dysfonction cardiaque n'apparaissent en fait qu'après 18 mois d'hypertension (Mirsky et al., 1983). Il semble donc que le cœur de ces rats soit capable de s'adapter à une surcharge de pression jusqu'à un certain point à partir duquel des signes d'insuffisance surviennent. D'ailleurs, les cœurs de rats ayant subi une

sténose de l'aorte ascendante pourraient résister jusqu'à 20 semaines avant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque (Feldman et al., 1993). Ces cœurs auraient donc une hypertrophie compensée, qui est, par opposition à une hypertrophie décompensée ou insuffisance, une hypertrophie où les fonctions contractiles sont intactes, bien que certains indices soient déjà présents (Feldman et al., 1993). Parmi ces indices, notons que l'ARNm du PNA, des myosines de type β et de SERCA2a étaient altérés chez les rats ayant subi une ligature de l'aorte thoracique, bien que certains n'ont démontré aucune diminution, voire même des augmentations, des fonctions cardiaques (Wong et al., 1997). De plus, il a été démontré que l'accumulation de collagène, qui est habituellement associée à des dysfonctions, pouvait aussi avoir des effets bénéfiques puisqu'elle augmenterait la force élastique du myocarde. Ceci suggère que les cœurs de rats soumis à une surcharge de pression peuvent compenser ces surcharges, jusqu'à ce que les mécanismes compensatoires, dont les plus importants sont sans doute l'hypertrophie cardiaque et la diminution de V_{max} , ne soient plus assez efficaces (Lompré et al., 1979 ; Lecarpentier et al., 1987).

En résumé, il semble que les cœurs soumis à une augmentation de leur post-charge soient capables de compenser ces augmentations de pressions en s'hypertrophiant. Toutefois, lorsque les stimuli deviennent trop intenses et / ou trop longs, ces cœurs ne peuvent plus compenser, ce qui se traduit par une diminution des fonctions cardiaques. Cette diminution serait le résultat de problèmes au niveau des fibres elles-mêmes et de l'accumulation de collagène.

III) COMBINAISON DES DEUX MODELES

Comme il vient d'être constaté, les changements structurels induits par l'hypertrophie pathologique diffèrent grandement de ceux induits par l'hypertrophie physiologique. Ceci se reflète dans la fonction cardiaque qui est diminuée dans l'hypertrophie pathologique et augmentée dans l'hypertrophie physiologique. Or, il serait intéressant de savoir si la combinaison des deux modèles apporte des modifications de la structure et de la fonction des cœurs.

D'une façon générale, il semble que l'entraînement ait des effets plutôt bénéfiques sur la fonction des cœurs soumis à différents stress pathologiques. Par exemple, il a été observé que l'entraînement rend le myocarde plus résistant à l'ischémie (Bowles et al., 1992). De plus, suite à un infarctus, l'entraînement a induit des améliorations de la fonction et de la morphologie cardiaque (Musch et al., 1986 ; Musch et al., 1989). Dans le modèle de rats hypertendus, il semble que l'entraînement puisse aussi apporter des améliorations de la fonction cardiaque. Il a été démontré que la fraction d'éjection systolique, le travail cardiaque et la vélocité de raccourcissement sont tous normalisés dans les cœurs de rats hypertendus et soumis à un régime d'entraînement (Schaible et al., 1984). De plus, l'index de la contractilité et la pression télédiastolique ont été améliorés chez des rats préalablement entraînés sur tapis roulant qui avaient subi une ligature de l'aorte abdominale (Dowell et al., 1976a).

Ces améliorations pourraient être causées par le maintien de la distribution des myosines puisqu'il semble que l'entraînement augmente le

pourcentage de myosine de type rapide dans les cœurs de rats hypertendus (Rupp et Jacob, 1982 ; Scheuer et al., 1982 ; Schaible et al., 1986). Toutefois, chez des rats ayant subi une ligature de l'aorte abdominale, il ne semble pas que l'amélioration de la fonction cardiaque soit le résultat de la distribution des myosines. En effet, il a été démontré que des cœurs hypertrophiés par une ligature abdominale et entraînés augmentent leur débit cardiaque et leur travail cardiaque sans augmentation, voire même avec des diminutions de la proportion de myosine de type V_1 et de l'activité de la myosine ATPase (Buttrick et al., 1988). Un effet similaire a aussi été rencontré chez les rats diabétiques, où l'entraînement a augmenté la fonction cardiaque sans toutefois augmenter la proportion des myosines de type α (Paulson et al., 1992). Ceci suggère donc que l'amélioration, par l'entraînement, de la fonction de cœurs soumis à différents stimuli pathologiques pourrait être due à des facteurs autres que l'augmentation des myosines rapides. L'un des facteurs les plus logiques serait relié à l'effet de l'entraînement sur les dimensions cardiaques puisqu'il a été observé que le VTD de cœur de rats hypertendus est plus grand chez des rats entraînés que chez des rats sédentaires. Puisque les DTDVG peuvent grandement influencer la performance cardiaque, il se pourrait que les augmentations de VTD soient responsables des augmentations de la fonction cardiaque des cœurs hypertendus soumis à un régime d'entraînement (Moore, 1999). Ceci reste cependant hypothétique et il est clair que d'autres études devront être effectuées sur ce sujet avant de conclure sur l'augmentation du VTD et la performance cardiaque dans les modèles d'hypertrophie pathologique.

Le rôle du calcium, des enzymes, du collagène et des vaisseaux sanguins dans les modèles où l'hypertrophie physiologique et pathologique sont combinées n'a pas encore été beaucoup étudié. Néanmoins, il semblerait que l'entraînement n'ait pas d'effet bénéfique sur la capillarisation des cœurs de rats hypertendus (Rakusan et al., 1987 ; Rakusan et Wicker, 1990).

En conclusion, les effets potentiels de l'entraînement sur l'hypertrophie pathologique demandent à être étudiés davantage, surtout en ce qui a trait aux mécanismes cellulaires sous-jacents. Par exemple, il serait intéressant de déterminer si l'entraînement induit des effets bénéfiques via un renversement des modifications cellulaires pathologiques ou par le recrutement d'autres mécanismes pouvant compenser ces modifications pathologiques. Avec une meilleure compréhension de ces mécanismes, il devient possible d'établir de meilleures stratégies quant aux traitements de l'hypertrophie pathologique.

MATERIELS ET METHODES

Modèle animal

Le protocole expérimental a été approuvé par le comité de déontologie de l'Université de Montréal. Les conditions d'éclairage et de climatisation de l'animalerie étaient contrôlées de façon automatique en accord avec les normes du Conseil Canadien de Protection pour Animaux de Laboratoire (1993) : cycle de lumière 12h :12h, température 22°C, humidité 50 %. Tous les rats avaient accès à de la nourriture (Purina Rat Chow) et de l'eau *ad libidum* et ils étaient pesés tous les deux jours.

Tous les rats utilisés étaient des femelles Sprague-Dawley (Charles River, St-Constant, Québec), pesant entre 130 et 160 grammes à la réception. Dès leur arrivée au laboratoire, les rats ont été pesés et placés dans les cages d'exercice volontaire pour 2 jours d'acclimatation précédant le protocole d'entraînement. Ils ont été divisés en quatre groupes d'environ 20 rats chacun. Les deux premiers groupes étaient constitués d'animaux faisant de l'exercice dans des cages volontaires. Parmi ces animaux, 20 ont servi de contrôles (EX) et 20 autres ont subi une ligature partielle de l'aorte abdominale (EX-SP ; exercice-surcharge de pression). Les deux autres groupes étaient composés des animaux sédentaires, dont 24 contrôles (SED) et 18 ayant subi l'intervention mentionnée ci-dessus (SED-SP ; sédentaire-surcharge de pression). La période d'entraînement était d'une durée totale de 3 semaines. Pendant cette période, les rats sédentaires (SED et SED-SP)

étaient placés dans les mêmes types de cages d'exercice, qui étaient toutefois bloquées par un mécanisme qui empêche les roues de tourner.

Ces cages ont été construites dans nos laboratoires. Elles ont la forme de gros disques métalliques de 10 cm de largeur et de 21 cm de diamètre (Figure 1). Leur axe transversal est couplé à un système de roulement à bille qui permet la libre rotation du disque. Toutes les cages sont munies d'un compte-tours magnétique relié à un ordinateur, de façon à enregistrer le nombre quotidien de tours effectués par les rats.

Après les trois semaines, les rats des groupes expérimentaux EX-SP et SED-SP étaient soumis à une ligature partielle de l'aorte pour une période de 7 jours. Les animaux des groupes contrôles (EX et SED) ont subi la même chirurgie, mais sans la ligature de l'aorte. Les animaux étaient ensuite sacrifiés et la moitié des animaux de chaque groupe servaient aux analyses biochimiques alors que l'autre moitié servaient à la mesure des propriétés contractiles cardiaques.

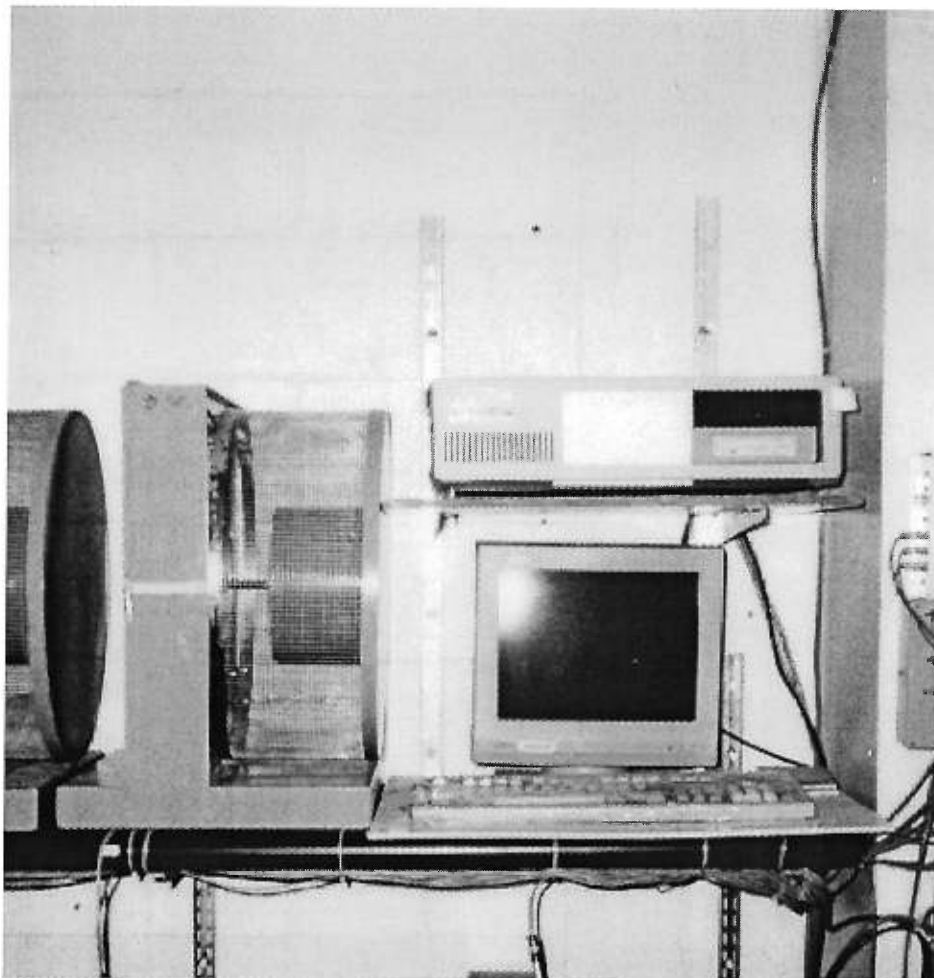


Figure 1 Photographie d'une cage d'exercice volontaire.

Chirurgie

Le modèle utilisé pour développer l'hypertrophie cardiaque consistait en une obturation partielle de l'aorte abdominale de façon à créer une augmentation de la pression artérielle et donc de la post-charge cardiaque. Dans ce modèle, après seulement une semaine d'obturation, des signes d'hypertrophie cardiaque apparaissent (Calderone et al., 1995).

Après les trois semaines d'entraînement, les rats étaient anesthésiés avec un mélange de «kétamine-xylazine» (61,6 mg/kg de poids corporel de kétamine et 7,7 mg/kg de poids corporel de xylazine, injecté i.p.) et opérés. La chirurgie était réalisée dans des conditions stériles. Deux incisions étaient pratiquées sur le ventre, l'une pour couper la peau abdominale et l'autre pour couper le muscle abdominal. Les intestins étaient ensuite retirés de l'espace abdominal et déposés sur une gaze stérile imbibée d'une solution chaude de NaCl, en faisant bien attention de ne pas les abîmer. Une fois les intestins retirés, la section de l'aorte abdominale qui se trouve au-dessus de l'artère rénale droite était isolée de façon à pouvoir passer un fil de soie (Ethicon 0) sous l'aorte. Pour les animaux dont l'aorte était obturée (EX-SP et SED-SP), une ligature était pratiquée en nouant le fil de soie autour d'une aiguille polie (18 G) placée au dessus de l'aorte et dont le diamètre est plus petit que le diamètre de l'aorte. Après avoir fait deux nœuds, l'aiguille était retirée délicatement. Ainsi, l'aorte était obturée partiellement, au diamètre de l'aiguille. Pour les animaux contrôles (EX et SED), le fil de soie était laissé sous l'aorte, sans faire de nœud. Après la ligature, les intestins étaient remis à l'intérieur de l'espace abdominal et les deux plaies formées par la peau et le muscle abdominal étaient fermées par des points de suture réalisés avec du fil de soie absorbable pour le muscle et du fil de soie non-absorbable pour la peau. Finalement, la plaie de la peau était désinfectée et badigeonnée avec de l'acide picrique, pour empêcher le rat de défaire ses points de suture.

Dans les 24 heures suivant le réveil des rats, deux injections de buprénorphine (0,01 mg/kg de poids corporel à toutes les 8 à 12 heures) étaient

administrées. À tout moment, si des animaux semblaient ne pas se porter bien (ex : fièvre, mutilation, perte de poids excessive, paralysie des pattes arrières, etc.), ils étaient anesthésiés et sacrifiés, de façon à limiter la souffrance. Le taux de mortalité des animaux ayant l'aorte obturée était de 30 à 35 %, ce qui est inférieur aux taux rapportés dans d'autres études où la mortalité peut s'élever jusqu'à 60 % (Mercadier et al., 1989).

Après les quatre semaines de traitement, les rats servant aux analyses biochimiques étaient anesthésiés de nouveau et leurs muscles prélevés. Les rats dont le cœur a servi à la mesure des propriétés contractiles étaient endormis au CO₂, puis guillotisés, afin de prélever le cœur le plus rapidement possible. Ceci permettait aussi d'éviter un effet de l'anesthésiant sur la fonction cardiaque. En effet, les drogues couramment utilisées comme anesthésiant sont liposolubles et pourraient rester dans le tissu cardiaque et interagir avec la fonction cardiaque.

Analyses biochimiques

Prélèvement du cœur

Le cœur a été prélevé, nettoyé, pesé, séparé en parties, congelé dans de l'azote liquide et réfrigéré à -80 °C jusqu'à utilisation. Le cœur était séparé en trois parties distinctes : les oreillettes, le ventricule droit et le ventricule gauche.

Biologie moléculaire

L'ARNm du PNA, du collagène de type I et de l'enzyme glyceraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) a été mesuré. L'ARNm de GAPDH

permet de normaliser les résultats puisque GAPDH est une enzyme très stable de la glycolyse qui est reconnue pour ne pas changer avec différents traitements (Sack et al., 2000). Les analyses ont été réalisées en trois étapes : isolation de l'ARN, préparation d'un gel Northern et hybridation de l'ARNm.

Isolation de l'ARN

L'ARN des ventricules gauches a été isolé par la méthode d'extraction à l'acide guanidium thiocyanate-chloroforme (Chomczynski et al., 1987). Brièvement, cette technique d'extraction consistait à homogénéiser les tissus dans 3 ml d'une solution de guanidium thiocyanate (GIT : 47,3 g de guanidinium thiocyanate, 10 ml de citrate de sodium 250 mM pH 7.0, 0,5 g de sarkosyl ; solution complétée à 100 ml avec de l'eau DEPC) mélangée avec du β -mercapto, à raison de 0,35 ml de β -mercapto par 50 ml de GIT, ce dernier servant à couper les liens soufre de l'ARN. L'homogénat a été mélangé avec l'addition successive de 300 μ l de sodium acétate 2M, de 3 ml de phénol saturé d'eau et de 600 μ l de chloroforme puis centrifugé à 3000 g pendant 20 minutes à 4 °C. Ceci permettait de récupérer l'ARN dans la phase aqueuse. Cette dernière a été transférée dans des tubes de 15 ml et mélangée avec 3 ml d'isopropanol pendant toute la nuit à -20 °C de façon à former un précipité d'ARN. Le lendemain, les tubes ont de nouveau été centrifugés et le culot a été dissout dans 0,5 ml de GIT + β -mercapto, transféré dans un micro tube de 1,5 ml puis précipité toute la nuit avec 0,5 ml d'isopropanol. La troisième journée, les micro tubes ont été centrifugés à 4000 gs pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot a été rincé et centrifugé trois fois avec 500 μ l d'éthanol

70 %, de façon à éliminer toute trace de phénol. Une fois bien rincé, le culot a été dissout dans 200 μ l d'eau stérile DEPC. Finalement, la densité optique (DO, 260 nm) de la solution d'ARN diluée 1 : 200 a été mesurée de façon à connaître la concentration d'ARN dans chaque échantillon, sachant que 1 DO représente 40 μ g/ml d'ARN. Les échantillons d'ARN ont été congelés à -20 °C en attendant leur utilisation pour le gel Northern.

Gel Northern

Le gel utilisé était un gel d'agarose 1,3 %. La préparation de ce gel consistait à mélanger 1,3 g d'agarose, 10 ml de tampon Northern ou MOPS 10x (8,37 g MOPS, 1,36 g acétate de sodium, 0,76 g EDTA dans 200 ml d'eau DEPC) et 86 ml d'eau stérile. Cette solution était ensuite chauffée jusqu'à ébullition puis refroidie sans toutefois permettre la polymérisation du gel. Une fois refroidie, 4 ml de formaldéhyde 37 % et 10 μ l d'ethidium bromide (10 mg/ml) étaient ajoutés à la solution d'agarose et le tout était déposé dans un appareil à électrophorèse (Owl Scientific Inc., modèle B2) pendant environ 1 heure afin de permettre la polymérisation du gel. Une fois polymérisé, le gel était recouvert avec 800 ml de tampon Northern pour recevoir les échantillons d'ARN. Toutefois, avant d'être insérés dans le gel, les 15 μ g d'échantillons d'ARN devaient être combinés à 10 μ l d'une solution de Super Blue Juice, solution composée de 15 μ l de formamide, 7,5 μ l de formaldéhyde 37 %, 3 μ l de tampon Northern et 3 μ l d'une solution stock de Super Blue Juice (35 ml de glycérol 70 %, 1 ml d'EDTA 0,5M pH 8,0, 200 μ l de Tris 2M pH 7,4, une pincée de bleu de bromophenol et 13,8 ml d'eau stérile). Une fois mélangés, l'ARN et la solution de Super Blue Juice devaient être chauffés

dans un bain à 65 °C puis refroidis sur la glace en attendant d'être insérés dans le gel.

L'ARN du gel était séparé à l'aide d'un bloc d'alimentation (Bio-Rad, PAC 300) à un courant de 120 mAMPs pendant environ 90 minutes ou jusqu'à ce que la bande bleue soit arrivée à l'extrémité inférieure du gel. La qualité de la migration était vérifiée avec une lampe UV, en s'assurant que les deux bandes de l'ARN ribosomal 28s et 18s aient migrées de la même distance et qu'elles étaient de même intensité.

Une fois la migration terminée, le gel a été rincé 2 fois dans l'eau stérile pendant 10 minutes et 1 fois dans une solution de sel de citrate-sodium (SSC 10x : 252,5 g de NaCl, 132 g de citrate de sodium•2H₂O et 3 litres d'eau) pendant 30 minutes. Ensuite, le gel a été trempé dans une solution de NaOH 50mM pendant 30 minutes, ce qui permettait d'enlever les restes de formaldéhyde qui pourraient nuire à l'hybridation. Une fois bien rincé, le gel a été transféré sur une membrane (Gene Screen), laquelle a été séchée à 80 °C pendant 1 heure afin de fixer l'ARN sur la membrane et entreposée à la température de la pièce.

Hybridation de l'ARNm

Avant l'hybridation des membranes pour les différents ARNm, celles-ci devaient être pré-incubées dans un tampon d'hybridation pendant 2 heures à 42 °C dans des sacs d'hybridation. Après cette pré-incubation, l'ADN complémentaire dénaturée et radioactive était mélangée à l'intérieur des sacs d'hybridation pendant toute la nuit à 42 °C. La préparation de l'ADN a été effectuée en mélangeant tout



d'abord 1 μ l d'ADNc (50 ng/ μ l) à 10 μ l d'OLB (Oligo Labelling Buffer) et 31 μ l d'eau stérile. Cette solution a été bouillie pendant 5 minutes de façon à dénaturer l'ADN et déposée sur la glace. Deux micro litres de fragment Klenow et 5 μ l de α -³²P-dCTP (3000 Ci/mmol) ont ensuite été ajoutés à la solution d'ADN pendant 2 heures à 37 °C. La réaction a été arrêtée avec 250 μ l d'eau stérile. De façon à inhiber les liaisons non-spécifiques, 100 μ l de sperme de saumon (1 mg/ml) a aussi été ajouté à la solution d'ADN et le mélange a été bouilli pendant 5 minutes.

Après l'hybridation, la membrane a été lavée 2 fois avec du SSC 2x / SDS 0,1 % pré-incubé à 37-60 °C pendant 15 minutes. Le rinçage était arrêté lorsque l'activité radioactive était inférieure à 400 cpm. Finalement, les membranes ont été rincées 2 fois dans du SSC 0,2 x / SDS 0,1 % pré-incubé à 37-60 °C. Elles étaient exposées sur du film Kodak XAR à -70 °C.

Hydroxyproline

L'hydroxyproline est un acide aminé contenu dans le collagène, une protéine impliquée dans le phénomène de fibrose. Ainsi, la concentration totale d'hydroxyproline donne un indice de la quantité de collagène accumulée dans le tissu et donc un indice de la fibrose.

Préparation des échantillons

Les échantillons de ventricules gauches ont été hydrolysés pendant 3 heures à 130 °C dans 20 volumes de 6M HCl / poids de ventricules. Une fois hydrolysés, les échantillons sont neutralisés en ajoutant 0,02 % de l'indicateur au

méthyl rouge et 2,5 N de NaOH. Finalement, des petits ajustements avec du HCl et du NaOH dilués sont effectués jusqu'à ce qu'une coloration jaune apparaisse, ce qui indique un pH entre 6 et 7. Les dilutions finales des échantillons ne devraient pas contenir plus de 0,4 M de NaCl, puisqu'une plus grande concentration de NaCl affectera la coloration des échantillons lors de la mesure de la concentration d'hydroxyproline.

Mesure de la concentration d'hydroxyproline

La concentration d'hydroxyproline était mesurée selon la méthode colorimétrique de Woessner (1961). Brièvement, voici en quoi elle consiste. Une série de standards contenant entre 0 et 20 µg d'hydroxyproline est préparée de façon à établir une courbe standard qui servira à déterminer, par intrapolation, la concentration finale d'hydroxyproline dans les échantillons.

L'oxydation de l'hydroxyproline débutait avec l'addition de 0,05 M de chloramine T dans les éprouvettes contenant les échantillons ou les standards en mélangeant à l'aide d'un vortex puis en laissant reposer à la température de la pièce pendant 20 minutes. La chloramine T était ensuite détruite par l'addition, dans le même ordre et dans le même intervalle de temps, d'acide perchlorique 3,15 M en mélangeant et en laissant les tubes reposer pendant 5 minutes. Finalement, 1 ml de *p*-diméthylaminobenzaldehyde 20 % était ajouté dans les tubes et mélangé délicatement jusqu'à ce que le mélange devienne limpide. Les tubes étaient ensuite placés à 60 °C pendant 20 minutes, puis refroidis dans l'eau à la température de la pièce pendant 5 minutes. La coloration ainsi obtenue était stable pour une heure et

la mesure de la DO des échantillons est prise à 557 m μ . La concentration d'hydroxyproline est déterminée directement par la courbe standard.

Activité enzymatique

L'activité de la phosphofructokinase (PFK) et de la citrate synthase (CS) des ventricules gauches ont été mesurées. Pour se faire, la partie gauche du ventricule gauche a été coupée longitudinalement en deux et chaque morceau a servi à mesurer l'une des deux enzymes.

Phosphofructokinase

La méthode permettant de mesurer l'activité maximale de PFK a été inspirée des travaux de Mansour (1963) et de Baldwin (1973 et 1977b). Afin de mesurer l'activité de la PFK, les échantillons devaient être homogénéisés sous la glace à 22000 t/min pendant 4-5 secondes, dans un médium d'homogénéisation à une concentration de 1g d'échantillon pour 100 ml du médium. Le médium d'homogénéisation était constitué de : 100mM K₂HPO₄, 10 mM Glutathione, 0,5 mM ATP, 5 mM MgCl₂ et 30 mM NaF.

La réaction proprement dite était effectuée dans un médium d'incubation (volume final de 10 mL) dont les réactifs sont les suivants : 50 mM Glycylglycine pH 8,2, 1 mM MgCl₂, 11,4 mM Cystéine, 0,01% BSA, 0,65 mM NADH, 1mM ATP, 0,4 U/ml aldolase, 0,08 U/ml α -glycérol phosphate déshydrogénase, 0,08 U/ml triose phosphate isomérase, 1mM fructose-6-phosphate, 6,64 ml eau distillée. La température de ce médium d'incubation était de 30 °C.

Une fois le médium d'incubation préparé, le zéro du spectrophotomètre (Milton Roy, Spectronic 1201) était fait avec de l'eau distillée. Ensuite, la DO de 1 ml du médium d'incubation était lue à 340 nm. Dix μL de l'homogénat étaient ajoutés en suivant la réaction et en notant l'absorbance à toutes les 10 secondes jusqu'à ce que la réaction se stabilise, soit après environ 5 minutes. Pour le calcul de l'activité maximale de la PFK, la plus grande différence d'absorbance était notée et intégrée dans la formule suivante qui donne l'activité maximale de la PFK en $\mu\text{mol g}^{-1} \text{min}^{-1}$:

$$\text{PFK} = (\text{différence Abs max} * V * D * L * 1000) / (2 * \epsilon * v), \text{ où}$$

V = volume total de la réaction (1,01 ml) ; v = volume de l'homogénat (0,01 ml) ;
 ϵ = coefficient d'extinction du NAD/NADH ($6,3 \text{ L mmol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ; D = dilution initiale de l'homogénat (0,1) ; 2 = 2 NADH disparu par fructose-6-phosphate ; 1000 = transformation de mmol en μmol ; L = chemin (1 cm)

Citrate synthase

La méthode permettant de mesurer l'activité maximale de la citrate synthase a été inspirée des travaux de Srere (1969). Tout comme pour la PFK, les échantillons de cœurs étaient homogénéisés, mais cette fois-ci dans un médium d'homogénéisation contenant 0,17 M PO_4 et 0,05 % de sérum d'albumine de bovin (BSA) et à une concentration de 1 g / 50 ml. Une fois homogénéisés, les échantillons étaient gelés et dégelés 2 fois dans l'azote liquide. C'était à partir de ce moment que la réaction était initiée en mélangeant successivement ces produits dans une cuvette de 2 ml :

1,38 mL tampon Tris pH 8,35 10mM

0,30 ml Acétyl-CoA 3 mM
 0,20 ml 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoate 1mM
 0,02 ml homogénat (le zéro était fait à partir d'ici)
 0,10 ml oxaloacétate 10mM

Après l'ajout de l'oxaloacétate, la réaction doit être suivie au spectrophotomètre à 412 nm pendant 2 à 4 minutes à la température de la pièce. Le calcul de l'activité maximale de la citrate synthase, en $\mu\text{mol g}^{-1} \text{min}^{-1}$, se faisait comme suit :

$$\text{CS} = (\text{différence Abs max} * \text{FD}) / \epsilon, \text{ où}$$

FD = facteur de dilution (5100) ; ϵ = coefficient d'extinction ($13,6 \text{ L mmol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

Propriétés contractiles cardiaques

À la fin des quatre semaines, les rats ont été endormis avec du CO_2 et décapités à l'aide d'une guillotine. Le cœur a été prélevé très rapidement, plongé dans une solution modifiée de Kreb's à 4°C contenant 10 ui/ml d'héparine et nettoyé de ses poumons et de son thymus pour ensuite être attaché, par l'aorte, à un système de perfusion utilisant la méthode de Langendorff. Cette méthode consistait à perfuser le cœur de façon rétrograde à travers ses artères coronaires, avec une solution oxygénée (95 % O_2 et 5 % CO_2), de pH 7,4, chauffée à 37°C et contenant en mM : 118 NaCl, 4 KCl, 24 NaHCO_3 , 1,2 KH_2PO_4 , 1 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2,5 CaCl_2 , 5 glucose et 2 pyruvate. Une fois la perfusion commencée, l'artère pulmonaire était sectionnée de façon à permettre à la solution de perfusion de sortir du cœur et d'avoir ainsi un système ouvert. La pression développée par le

ventricule gauche a été mesurée en y insérant un ballon qui était relié à un transducteur de pression (COBE) par une petite tige d'acier inoxydable. Le volume du ballon pouvait être modifié grâce à une seringue de 100 μl qui était reliée à la tige de métal par un robinet à trois voies. La pression de perfusion a été mesurée à l'aide d'un transducteur de pression branché à la canule reliée au cœur. Les transducteurs étaient reliés à des amplificateurs (Gould), à un différentiateur (Nihon Kohden), à un fréquence-mètre (Neuro-Log NL 256) et à un polygraphe (Gould Recorder 2800) afin de recueillir la fréquence cardiaque, la pression systolique, la pression diastolique, le dP / dt et la pression de perfusion. Cette dernière était maintenue entre 80 et 120 mmHg tout au long de l'expérience qui durait environ 45 minutes. Les pressions du ventricule gauche étaient mesurées et enregistrées pendant des augmentations ou des diminutions de volume du ballon de 6 μl , à raison de 1 μl à la fois ou pendant une période où la pression était stable et fixée à 10 mmHg.

La pression développée normalisée, c'est-à-dire la différence entre les pressions systolique et diastolique divisée par la masse du ventricule gauche et le taux maximal d'augmentation de pression (dP / dt_{max}) ont été utilisés comme indices de la fonction systolique. La fonction diastolique active a été évaluée par le taux maximal de la diminution de pression (dP / dt_{min}). La fonction diastolique passive (exprimée par la rigidité diastolique) a été calculée à partir de la pente des courbes contrainte (σ , g/cm^2) – déformation (ϵ), qui permettaient également de tenir compte des différences dans le poids et la grosseur des cœurs (Doering et al., 1988) :

$$\sigma = (1,36 * PDDVG * V^{2/3}) / (V + 0.943 * MVG)^{2/3} - V^{2/3} ;$$

$$\varepsilon = (V^{1/3} + (V + 0,943 * MVG)^{1/3}) / (V_0^{1/3} + (V_0 + 0,943 * MVG)^{1/3}) - 1,$$

où V = volume du ballon (ml), V₀ = volume du ballon à une pression diastolique de 0 mmHg, MVG = masse du ventricule gauche (g) et PDDVG = pression développée diastolique du ventricule gauche.

Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart type. Une analyse de variance à une voie (ANOVA) a été utilisée afin de déterminer des différences significatives entre les groupes. La différence était considérée significative à 95 % (P ≤ 0,05)

RESULTATS

Distance parcourue par les rats entraînés

Il n'y avait pas de différence dans l'entraînement des rats des groupes EX et EX-SP. Pour le groupe EX, les rats ont couru entre 5 et 14 km par jour pour une moyenne de 10 ± 3 km par jour. Pour le groupe EX-SP, les rats ont couru entre 5 et 12 km par jour, pour une moyenne de 10 ± 2 km par jour.

Caractéristiques morphologiques des cœurs

Le poids corporel et le poids des oreillettes n'ont pas changé suite à l'entraînement, à la surcharge de pression ou à la combinaison des deux traitements (Tableau I). Pour les oreillettes, ceci est vrai en valeur absolue (poids net du tissu en mg) et en valeur relative (poids du tissu en fonction du poids corporel).

L'entraînement a induit une hypertrophie cardiaque puisque le poids du cœur entier des animaux entraînés (EX) est significativement plus élevé que celui des animaux contrôles (SED) (Tableau I). Cette hypertrophie n'est toutefois significative que lorsque le poids du cœur est exprimé en valeur relative. Cette hypertrophie serait le résultat d'une augmentation du poids des deux ventricules. En effet, par rapport aux SED, le poids du ventricule droit et le poids du ventricule gauche sont tous deux significativement augmentés suite à l'entraînement.

L'imposition d'une surcharge de pression induit aussi une hypertrophie cardiaque puisque le poids du cœur entier des animaux soumis à une surcharge de pression (SED-SP) est significativement plus élevé que celui des animaux contrôles (SED) (Tableau I). Cette hypertrophie est similaire à celle observée avec l'entraînement. Cependant, contrairement à ce qui est observé avec le stimulus d'entraînement, cette hypertrophie cardiaque serait le résultat d'une augmentation du poids du ventricule gauche seulement. En effet, par rapport aux animaux contrôles, le poids du ventricule droit demeure inchangé.

La combinaison de l'entraînement et de l'imposition d'une surcharge de pression induit aussi une hypertrophie cardiaque puisque le poids du cœur entier des animaux EX-SP est significativement plus grand que celui des animaux SED (Tableau I). De plus, il se pourrait que la combinaison des deux traitements ait un effet additif, voir même plus qu'additif, sur l'hypertrophie du cœur. En effet, le poids du ventricule gauche et le poids du cœur entier des animaux EX-SP sont significativement plus élevés que ceux des animaux entraînés seulement (EX) et que ceux des animaux soumis à une surcharge de pression (SED-SP). Cette hypertrophie serait principalement le résultat de l'hypertrophie du ventricule gauche. En effet, le poids du ventricule gauche des animaux EX-SP est significativement plus grand que celui des animaux contrôles. Toutefois, il se pourrait qu'il y ait aussi une hypertrophie du ventricule droit, mais importante que celle observée chez les animaux EX.

Tableau I. Poids corporel et poids cardiaques en valeur absolue et en valeur relative.

	P.C. (g)	Oreillettes		Ventricule droit		Ventricule gauche		Cœur entier	
		(mg)	(g / mg P.C.)	(mg)	(g / mg P.C.)	(mg)	(g / mg P.C.)	(mg)	(g / mg P.C.)
SED	233 ± 21	35 ± 7	0,15 ± 0,03	153 ± 28	0,65 ± 0,1	491 ± 40	2,12 ± 0,15	679 ± 66	2,92 ± 0,23
EX	223 ± 20	35 ± 7	0,16 ± 0,03	167 ± 21	0,75 ± 0,06 * ^λ	532 ± 48 *	2,39 ± 0,13 *	734 ± 66	3,30 ± 0,17 *
SED-SP	225 ± 18	35 ± 7	0,15 ± 0,03	152 ± 17	0,68 ± 0,09	533 ± 57 *	2,38 ± 0,18 *	720 ± 67	3,21 ± 0,23 *
EX-SP	238 ± 25	40 ± 10	0,17 ± 0,03	176 ± 32 ^λ	0,75 ± 0,15	615 ± 91 * ^{λξ}	2,59 ± 0,32 *	830 ± 120* ^{λξ}	3,50 ± 0,48 *

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± écart type. P.C. : poids corporel. Différences significative par rapport aux SED (*), aux SED-SP (λ) et aux EX (ξ), P < 0,05.

Propriétés fonctionnelles des cœurs

L'entraînement n'a produit aucune modification de la fonction du ventricule gauche. Comparativement à ceux mesurés dans le groupe contrôle (SED), tous les paramètres de la fonction cardiaque restent inchangés suite au programme d'entraînement volontaire de trois semaines (Figures 2A, 2B et Tableau II).

L'induction d'une surcharge de pression induit des augmentations de la fonction systolique du ventricule gauche puisque la pression développée et la dP/dt_{\max} sont augmentées significativement par rapport aux rats contrôles (Tableau II). Ceci est d'ailleurs confirmé par la courbe de la pression systolique où l'aire sous la courbe des animaux SED-SP semble plus grande que l'aire sous la courbe des animaux SED (Figure 2B). Comparativement aux contrôles, la fonction diastolique active des cœurs des animaux SED-SP est aussi plus élevée puisque la dP/dt_{\min} est plus grande chez ces animaux. Toutefois, l'induction d'une surcharge de pression pendant une semaine ne semble pas affecter la fonction diastolique passive puisque la rigidité diastolique (Tableau II) et la courbe de la pression diastolique (Figure 2A) ne sont pas modifiées par ce traitement. Finalement, l'état chronotrope intrinsèque de ces cœurs ne semble pas être modifié puisque la fréquence cardiaque reste inchangée.

La combinaison de la surcharge de pression et de l'entraînement semble provoquer les mêmes modifications de la fonction cardiaque que la surcharge de pression seule (Figures 2A, 2B et Tableau II). La seule exception provient de la

pression développée relative au poids du ventricule gauche qui n'est pas augmentée chez les animaux EX-SP. Ceci pourrait s'expliquer par le plus grand poids du ventricule gauche observé chez ces animaux (Tableau I).

En résumé, puisque la fonction systolique et la fonction diastolique active sont augmentées, il semble que les cœurs des groupes SED-SP et EX-SP soient capables de compenser les surcharges de pression. Toutefois, l'entraînement ne change rien à cette compensation.

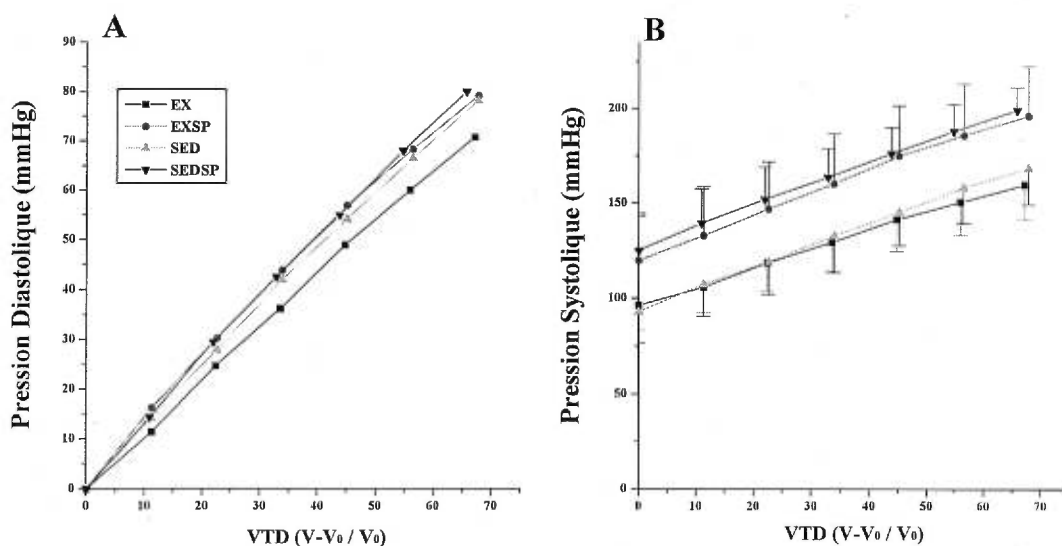


Figure 2 Courbes de pression diastolique (A) et systolique (B) en fonction du volume télédiastolique (VTD, nl). Ce volume a été corrigé en fonction du volume initial du ballon à une pression diastolique de 0 mmHg.

Tableau II. Fonction cardiaque *in vitro*.

	P_{dev} mmHg	$P_{\text{dev}} / P.V.G.$ mmHg g^{-1}	dP / dt_{max} mmHg s^{-1}	dP / dt_{min} mmHg s^{-1}	F_c bat. min^{-1}	R.D.
SED	92 ± 16	162 ± 29	2750 ± 479	1960 ± 360	286 ± 23	970 ± 126
EX	96 ± 14	162 ± 28	2830 ± 406	2130 ± 377	283 ± 22	931 ± 134
SED-SP	$126 \pm 13 * \xi$	$206 \pm 21 * \xi$	$3700 \pm 742 * \xi$	$2580 \pm 415 * \xi^{(0,06)}$	287 ± 45	1010 ± 134
EX-SP	$123 \pm 21 * \xi$	180 ± 29	$3400 \pm 542 * \xi$	$2690 \pm 500 * \xi$	268 ± 34	943 ± 114

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart type. P_{dev} : pression développée ; $P_{\text{dev}} / P.V.G$: pression développée relative au poids du ventricule gauche ; dP / dt_{max} : la variation positive maximale de la pression en fonction du temps ; dP / dt_{min} : la variation négative maximale de la pression en fonction du temps ; F_c : la fréquence cardiaque ; R.D. : la rigidité diastolique. Les valeurs moyennes sont considérées statistiquement différentes par rapport à celles des groupes SED (*) et sEX (ξ), $P < 0,05$.

Activité enzymatique et concentration d'hydroxyproline des cœurs

Le métabolisme oxydatif et glycolytique, tel que reflété par l'activité de la citrate synthase et de la PFK respectivement, ne semble pas être modifié par l'entraînement ni par l'imposition d'une surcharge de pression ou par la combinaison des deux traitements (Figure 3). En effet, les niveaux d'activité maximale de ces deux enzymes demeurent inchangés dans tous les groupes. Également, la concentration d'hydroxyproline ne semble être modifiée par aucun des traitements (Figure 4).

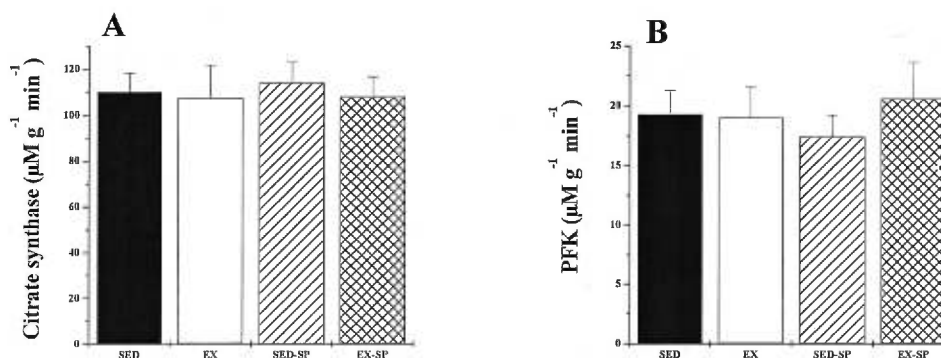


Figure 3 Activité enzymatique de la citrate synthase (A) et de la phosphofructokinase, PFK (B).

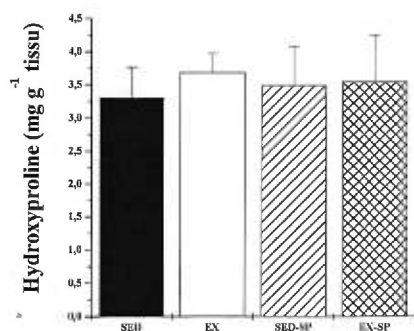


Figure 4 Concentration d'hydroxyproline.

Expression des ARNm du PNA et du collagène

Expression du PNA

Comparativement aux animaux contrôles, l'expression du PNA ne semble pas être modifiée par l'entraînement puisque la densité des bandes n'est pas augmentée chez ces animaux (Figure 5A). Par contre, l'induction d'une surcharge de pression semble augmenter l'expression du PNA, mais seulement à partir d'une hypertrophie supérieure à 25 % (Figure 5B). La combinaison des deux modèles semble aussi augmenter l'expression du PNA, sans patron spécifique toutefois (Figure 5C). Cependant, toutes les valeurs d'hypertrophie sont supérieures à 25 %.

Il semble que la surcharge de pression et l'entraînement pourrait augmenter de l'expression du PNA dans le groupe EX-SP. En effet, lorsque l'on compare le groupe EX-SP au groupe EX, l'expression du PNA est, dans 6 animaux sur 7, augmentée (Figure 5D). Aussi, lorsque l'on compare le groupe EX-SP au groupe SED-SP, l'expression du PNA est, dans 5 animaux sur 7, augmentée (Figure 5E). Finalement, il semble que les deux modèles d'hypertrophie induisent des stimulus d'expression du PNA différents, ce qui est démontré par la comparaison des groupes EX et SED-SP, où aucun lien ne peut être observé (Figure 5F).

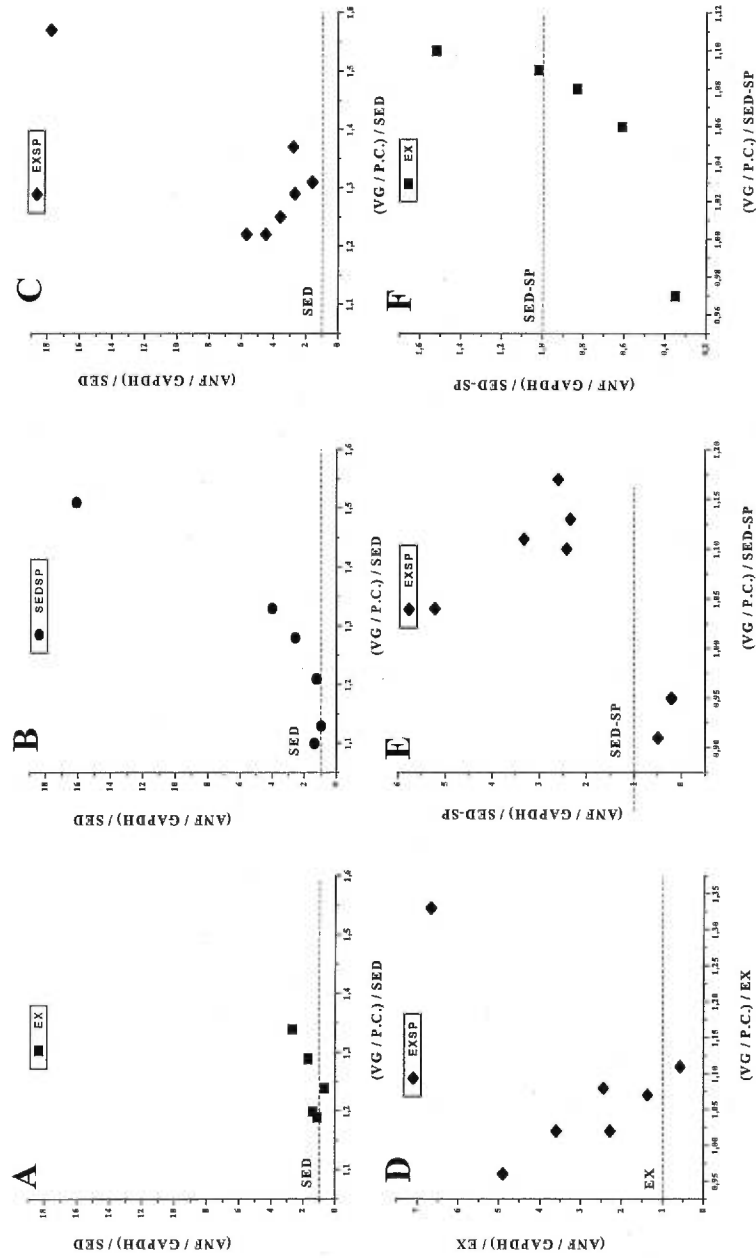


Figure 5

Expression de l'ARNm du PNA. Les figures A à F représentent les valeurs individuelles des densités optiques des ARNm des ventricules gauches. Axe des x : valeur d'hypertrophie du ventricule gauche (normalisée par rapport au poids corporel, P.C.) en fonction du groupe comparé. Axe des y : valeur des densités des bandes (normalisées par rapport à GAPDH) en fonction du groupe comparé. Dans les figures A, B et C, les valeurs sont comparées en fonction des valeurs moyennes du groupe d'animaux contrôlés (SED). Dans les figures D et E, les valeurs du groupe EX-SP sont comparées en fonction des groupes EX et SED-SP, respectivement. Ceci permet de déterminer si l'effet observé chez les animaux EX-SP est dû à la surcharge de pression (graphique D) ou à l'entraînement (graphique E). Le graphique F permet de déterminer s'il existe un lien entre les deux modèles d'hypertrophie cardiaque. Des différences d'expression des ARNm sont observées lorsque les valeurs individuelles s'éloignent de la valeur du groupe auquel elles sont comparées (ligne pointillée).

Il ne semble pas que l'entraînement induise des augmentations de l'expression du collagène de type I, puisque la densité des bandes du groupe EX est presque identique à celles des animaux SED dans 5 animaux sur 6 (Figure 7A). Seul un animal semble avoir une augmentation de l'expression du collagène, ce qui est très difficile à expliquer. L'induction d'une surcharge de pression semble augmenter légèrement l'expression du collagène puisque dans 4 animaux sur 6, l'expression du collagène s'est vue augmentée (Figure 7B). Par contre, malgré des grandes valeurs d'hypertrophie, la combinaison des deux modèles ne semble pas induire d'augmentation de l'expression du collagène (Figure 7C). À l'exception d'une valeur qui reste très difficile à interpréter, il se pourrait même que la combinaison des deux modèles d'hypertrophie amène une diminution de l'expression du collagène puisque dans 4 animaux sur 6, l'expression du collagène s'est vue légèrement diminuée.

Cette diminution de l'expression du collagène dans le groupe EX-SP pourrait être attribuable à l'effet de l'entraînement, mais non à l'effet de la surcharge de pression. En effet, il est peu probable cette diminution soit le résultat de la surcharge de pression puisque comparée aux animaux EX, l'expression du collagène des animaux EX-SP semble inchangée : 3 animaux au dessus de la ligne et 4 autres en dessous (Figure 7D). Par contre, lorsque comparée à celles des animaux SED-SP, il semble assez clair que l'expression du collagène des animaux EX-SP est diminuée : 4 animaux sous la ligne, 2 animaux sur la ligne et 1 seul animal au dessus de la ligne (Figure 7E). De plus, cette diminution de l'expression du collagène avec l'entraînement est confirmée par le fait que comparée à celles

des animaux SED-SP, l'expression du collagène des animaux EX est presque toujours associée à de plus petites expressions de collagène : 5 animaux en dessous de la ligne et 1 seul animal au dessus de la ligne (Figure 7F). Ceci suggère donc que l'entraînement pourrait avoir un effet inhibiteur sur l'expression de collagène chez les animaux entraînés et soumis à une surcharge de pression, ce qui est représenté à l'exemple de la figure 6. En effet, à la figure 6, il est possible de remarquer que malgré une expression importante du PNA chez les animaux entraînés et soumis à surcharge de pression, aucune trace de collagène n'a pu être observée. Ceci contraste avec les animaux soumis à une surcharge de pression où le collagène est nettement augmenté chez un animal.

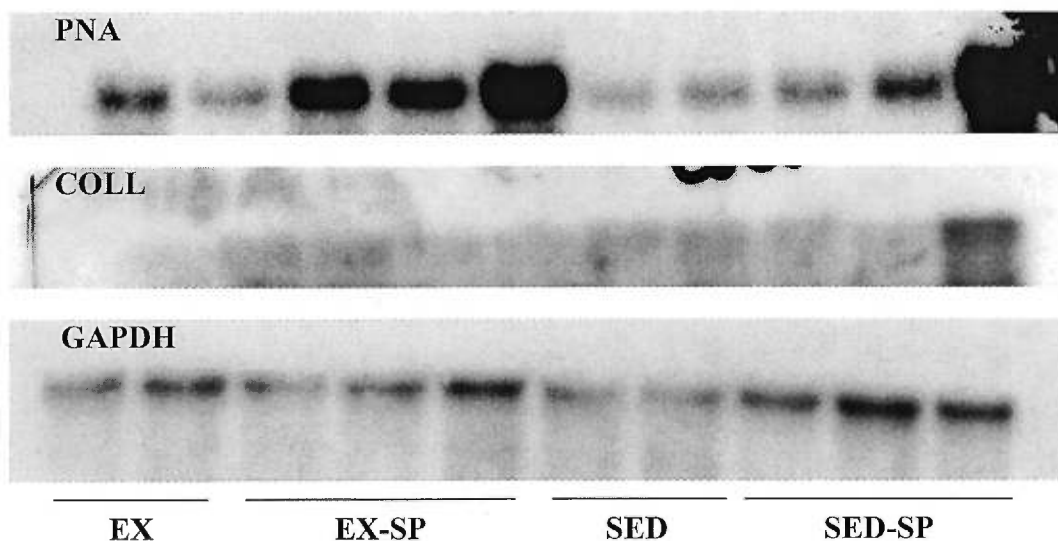


Figure 6 Exemple de l'effet d'aucun traitement (SED), de l'exercice (EX), de la surcharge de pression (SED-SP) et de la combinaison des deux modèles (EX-SP) sur l'expression du PNA et du collagène de type I.

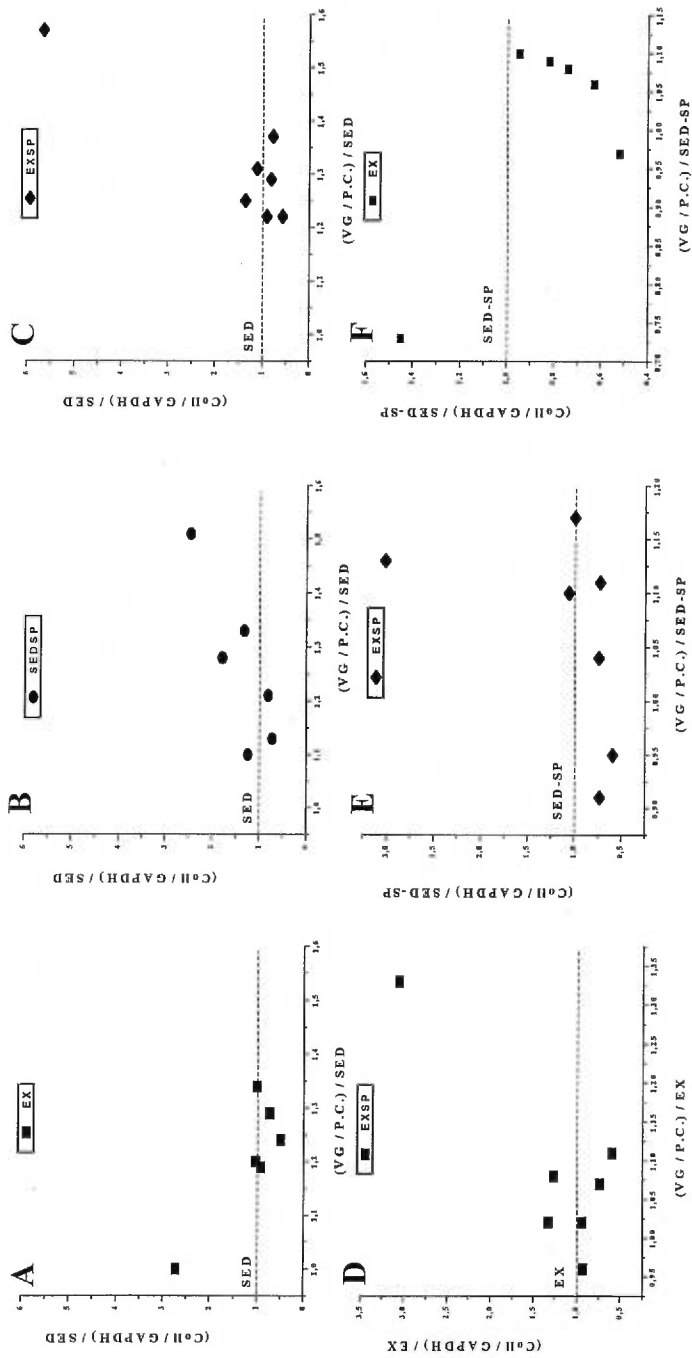


Figure 7 Expression de l'ARNm du collagène. Les figures A à F représentent les valeurs individuelles des densités optiques des ARNm des ventricules gauches. Axe des x : valeur d'hypertrophie du ventricule gauche (normalisée par rapport au poids corporel, P.C.) en fonction du groupe comparé. Axe des y : valeur des densités des bandes (normalisées par rapport à GAPDH) en fonction du groupe comparé. Dans les figures A, B et C, les valeurs sont comparées en fonction des valeurs moyennes du groupe d'animaux contrôles (SED). Dans les figures D et E, les valeurs du groupe EX-SP sont comparées en fonction des valeurs moyennes du groupe d'animaux contrôles (SED). Ceci permet de déterminer si l'effet observé chez les animaux EX-SP est dû à la surcharge de pression (graphique D) ou à l'entraînement (graphique E). Le graphique F permet de déterminer s'il existe un lien entre les deux modèles d'hypertrophie cardiaque. Des différences d'expression des ARNm sont observées lorsque les valeurs individuelles s'éloignent de la valeur du groupe auquel elles sont comparées (ligne pointillée)

DISCUSSION

Dans cette étude, l'effet d'un entraînement préalable sur le développement d'une hypertrophie cardiaque induite par une surcharge de pression a été évalué chez le rat femelle. Nous voulions vérifier si l'entraînement pouvait modifier les caractéristiques morphologiques et améliorer les réponses fonctionnelles des cœurs soumis à une ligature partielle de l'aorte abdominale.

En gros, les résultats suggèrent que l'induction d'une surcharge de pression d'une semaine provoque une amélioration de la fonction contractile des cœurs soumis à cette surcharge. De plus, l'entraînement, tel que réalisé dans cette étude, ne semble pas modifier cette réponse. Toutefois, il semble que l'entraînement pourrait réduire l'expression de collagène dans les cœurs soumis à une surcharge de pression, ce qui pourrait avoir des répercussions à plus long terme.

Kilomètres parcourus par les rats

Dans cette étude, le protocole d'entraînement utilisé consistait en un protocole d'exercice volontaire de trois semaines. Il est connu que ce type d'entraînement est efficace pour induire des adaptations importantes dans le cœur de rat (Henriksen et al., 1994 ; Kingwell et al., 1998). De plus, ces adaptations apparaissent dès les deux premières semaines de l'entraînement (Henriksen et al., 1994). Les rats des groupes exercice ont couru en moyenne 10 km par jour, ce qui

est en accord avec les résultats d'autres études qui ont rapporté des distances variant entre 8 et 15 km par jour (Henriksen et al., 1994 ; Kingwell et al., 1998).

Changements morphologiques des cœurs

Effet de l'entraînement

À la lumière des résultats présentés dans le tableau I, il semble que l'entraînement a induit des modifications morphologiques des cœurs, et ce, même si le poids des cœurs entiers du groupe EX n'a augmenté que de 13 % ($3,3 \pm 0,2$ g / mg P.C. pour EX vs $2,92 \pm 0,2$ g / mg P.C. pour SED). Cette faible augmentation contraste avec les résultats d'une autre étude qui a démontré, après trois semaines d'entraînement volontaire, des augmentations du poids du cœur de l'ordre de 30 % (Henriksen et al., 1994). Cette différence pourrait s'expliquer par l'arrêt de l'entraînement des rats EX. En effet, dans notre étude, l'entraînement des rats du groupe EX a été arrêté pendant 7 jours avant la prise de mesures, ce qui pourrait expliquer la plus faible hypertrophie cardiaque. Cette période était nécessaire pour la chirurgie et la récupération des rats. Or, il a été observé que l'hypertrophie cardiaque induite par la nage est renversée de 60 % par un arrêt d'entraînement de 7 jours (Hickson et al., 1979). De plus, dans une étude pilote comprenant quelques animaux seulement, nous avons observé que les animaux sacrifiés immédiatement après les trois semaines d'entraînement volontaire avaient une hypertrophie cardiaque supérieure à celle des animaux arrêtés pendant une semaine (Poids du cœur en g/mg de poids corporel : 3 semaines d'exercice + arrêt 1 semaine avant les mesures morphologiques = $3,57 \pm 0,27$; 3 semaines d'exercice + mesures

immédiate = $3,94 \pm 0,32$). Il se peut donc que l'arrêt de l'entraînement ait amené une sous-estimation des changements morphologiques des cœurs soumis à un entraînement volontaire de trois semaines. Néanmoins, notre protocole d'entraînement a permis d'obtenir une hypertrophie cardiaque statistiquement significative par rapport au groupe SED.

Cette hypertrophie cardiaque serait le résultat d'une augmentation du poids des deux ventricules, dans des proportions équivalentes. En effet, le ventricule droit s'est hypertrophié de 15 % et le ventricule gauche de 13 %. Ceci est légèrement différent des résultats d'autres études qui ont rapporté des augmentations plus importantes du poids du ventricule droit (Anversa et al., 1983 ; Loud et al., 1984 ; Kingwell et al., 1998). Ces différences pourraient s'expliquer par les différentes modalités d'entraînement utilisées et par la race et le sexe des rats. Par exemple, Anversa et al. (1983) ont utilisé un protocole d'entraînement sur tapis roulant avec des mâles de race Wistar-Kyoto. Ce protocole consistait en une séance de course d'une heure, à une vitesse 13,4 m/min, sur une pente de 7,5 %, pour une durée de 7 semaines à raison de 5 fois par semaine.

En conclusion, le protocole d'entraînement utilisé dans cette étude a induit des hypertrophies des cœurs des rats EX. Toutefois, les valeurs d'hypertrophie ne sont pas aussi grandes que celles rapportées dans la littérature, ce qui pourrait s'expliquer par l'arrêt de l'entraînement d'une semaine.

Effet de la surcharge de pression

La ligature partielle de l'aorte abdominale a induit une hypertrophie cardiaque puisque le poids du cœur entier des animaux SED-SP est augmenté de 12 % par rapport aux animaux SED. Cette augmentation serait uniquement le résultat d'une augmentation du poids du ventricule gauche, ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature (Dowell et al., 1976b ; Doering et al., 1988 ; Chevalier et al., 1989 ; Brilla et al., 1990 ; de la Bastie et al., 1990 ; Wong et al., 1997). Cependant, l'augmentation du poids du cœur entier est nettement inférieure à ce qui a été rapporté dans la littérature. En effet, dans une étude utilisant la même race de rat et la même technique pour induire la surcharge de pression, il a été observé que les cœurs soumis à une ligature de l'aorte abdominale pouvaient s'hypertrophier d'environ 30 % (Calderone et al., 1995). De plus, d'autres études effectuées avec d'autres races de rats et utilisant d'autres techniques de ligature ont rapporté des hypertrophies cardiaques beaucoup plus importantes, pouvant aller jusqu'à 60 % (Dowell et al., 1976b ; Anversa et al., 1979 ; Mercadier et al., 1981 ; Eleftheriades et al., 1993 ; Omens et al., 1995 ; Burgess et al., 1996 ; Wong et al., 1997). Ces différences pourraient s'expliquer par le sexe des animaux utilisés. En effet, toutes les études mentionnées plus haut ont utilisé des mâles, alors que dans notre étude, nous avons utilisé des femelles. Il se pourrait donc que les cœurs des femelles réagissent différemment de ceux des mâles (Pelzer et al., 1997 ; Douglas et al., 1998 ; Tamoura et al., 1999). Par exemple, il a été observé qu'après 20 semaines de surcharge de pression, les femelles démontrent moins de signes d'insuffisance cardiaque que les mâles (Douglas et al., 1998). Ce phénomène pourrait possiblement s'expliquer par le rôle protecteur des hormones féminines sur le cœur (Rosenkranz-Weiss et al., 1994 ;

Douglas et al., 1998). Nous n'avons toutefois pas évalué ce phénomène puisque ce n'était pas le but de l'étude.

En conclusion, bien qu'il y ait présence d'une hypertrophie cardiaque chez les animaux ligaturés, il semble que cette hypertrophie soit inférieure à ce qui est rapporté dans la littérature. Ceci pourrait être attribuable à l'utilisation des femelles.

Combinaison des deux traitements

La combinaison des deux traitements a produit une hypertrophie cardiaque qui semble plus importante que celle retrouvée chez les animaux soumis à une surcharge de pression ou à un programme d'entraînement. Il se pourrait donc que la combinaison des deux traitements ait eu un effet additif sur l'hypertrophie du cœur. En effet, en valeur absolue, les poids du cœur entier et du ventricule gauche sont plus élevés que ceux des animaux entraînés (EX) et ceux soumis à une surcharge de pression (SED-SP). Ceci semble aussi vrai en valeur relative, sans toutefois atteindre le seuil de signification statistique. Cet effet additif a été rapporté dans quelques études où la superposition d'un entraînement à la nage et d'une surcharge de pression a induit une plus grande hypertrophie du cœur que l'entraînement ou la surcharge de pression seuls (Schaible et al., 1982 ; 1986 ; Buttrick et al., 1988). Toutefois, dans ces études, contrairement à celle-ci, l'entraînement était effectué après l'imposition d'une surcharge de pression.

Dans le cas où la surcharge de pression est induite après un protocole d'entraînement, une seule étude a démontré qu'il n'y avait pas d'effet additif de la

combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression (Schaible et al., 1987a). En effet, il a été observé que les cœurs de rats préalablement entraînés à la nage et soumis à une surcharge de pression ne développent pas une hypertrophie cardiaque plus grande que les rats uniquement entraînés ou uniquement soumis à la surcharge de pression (Schaible et al., 1987). Toutefois, dans cette même étude, l'entraînement préalable des rats soumis à une surcharge de pression a été arrêté pendant 8 à 10 semaines avant la prise des mesures, ce qui pourrait expliquer l'absence d'un effet additif puisque l'on sait qu'un arrêt de l'entraînement peut renverser les hypertrophies cardiaques induites par l'entraînement.

Bref, la combinaison des deux modèles a induit une hypertrophie cardiaque, résultant principalement d'une augmentation du poids du ventricule gauche. De plus, il semblerait que la combinaison des deux traitements induise un effet additif sur cette hypertrophie.

Propriétés fonctionnelles des cœurs

Effet de l'entraînement

Dans notre étude, l'entraînement n'a pas produit de modification de la fonction cardiaque. Ceci contraste avec ce qui est habituellement rapporté dans la littérature. En effet, il a été démontré que l'entraînement peut améliorer la fonction cardiaque, en améliorant entre autre la fonction diastolique (Bersohn et Scheuer, 1977 ; Moore, 1999). L'absence d'amélioration de la fonction cardiaque dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que l'entraînement des rats a été arrêté

une semaine avant les sacrifices, ce qui pourrait éliminer les effets de l'entraînement sur la fonction cardiaque.

Effet de la surcharge de pression

D'une façon générale, l'induction d'une surcharge de pression apporte des diminutions de la fonction des cœurs de rats, résultant de perturbations des fonctions systolique et diastolique (Spann et al., 1967 ; Lecarpentier et al., 1987 ; Doering et al., 1988 ; Moore et al., 1991 ; Omens et al., 1995 ; Wong et al., 1997). Toutefois, chez le Chien et l'Humain, il a été observé que le cœur pouvait aussi s'adapter de façon efficace à une surcharge de pression (Grossman et al., 1975 ; Sasayama et al., 1976 ; Serizawa et al., 1982 ; Inagaki et al., 1999). Il a aussi été observé que les cœurs de rats spontanément hypertendus pouvaient avoir une fraction d'éjection systolique normale jusqu'à l'âge de 18 mois (Mirsky et al., 1983). De plus, dans le modèle de ligature de l'aorte thoracique, il a été observé que les cœurs des rats soumis à la surcharge de pression pouvaient compenser cette surcharge pendant les 20 premières semaines (Feldman et al., 1993). Ceci implique donc que les cœurs de rats seraient capables de compenser les surcharges de pression. Or, il semble que ce soit également le cas dans notre étude, puisque la fonction systolique et la fonction diastolique active sont augmentées une semaine après la ligature de l'aorte abdominale. À notre connaissance, c'est la première fois que des augmentations aussi importantes de la fonction cardiaque sont rapportées, ce qui confirme que les cœurs sont capables de s'adapter à un stimulus pathologique, du moins à court terme après l'imposition de la surcharge.

Les mécanismes sous-jacents à cette amélioration sont difficiles à expliquer, puisque la plupart des études effectuées sur ce sujet ont démontré des diminutions de la performance cardiaque et celles qui ont démontré des augmentations ont été effectuées sur plusieurs semaines, voir plusieurs mois (Mirsky et al., 1983 ; Feldman et al., 1993). Néanmoins, l'hypothèse la plus probable serait liée à l'hypertrophie cardiaque, plus particulièrement à l'augmentation des protéines contractiles. En effet, l'hypertrophie cardiaque peut être due à une augmentation de collagène, à une augmentation de l'eau et du tissu adipeux et à une augmentation des protéines contractiles. Il est peu probable que l'eau et les tissus adipeux soient responsables d'une augmentation de la force. De plus, la quantité d'hydroxyproline n'a pas été modifiée. L'augmentation de la quantité de protéines contractiles semble donc être l'explication la plus plausible à l'augmentation de la force.

Combinaison des deux traitements

Schaible et al. ont démontré à quelques reprises qu'un entraînement à la nage peut renverser ou corriger certaines perturbations de la fonction du cœur induites par différents modèles d'hypertension (Schaible et al., 1984 ; 1986 ; 1988). Aussi, ils ont observé que des cœurs de rats préalablement entraînés et soumis à une surcharge de pression ont préservé leur fonction, ce qui impliquerait qu'un entraînement préalable pourrait améliorer la réponse fonctionnelle des cœurs soumis à une surcharge de pression (Schaible et al., 1987a). De plus, d'autres auteurs ont observé que des rats entraînés sur tapis roulant et soumis pendant 3 jours à une constriction de l'aorte ascendante avaient une augmentation,

par rapport aux rats sédentaires et ligaturés, de l'indice de contractilité (Dowell et al., 1976). Ils ont suggéré que les cœurs de rats entraînés étaient capables de compenser la surcharge de pression, probablement par une augmentation de l'activité de l'ATPase myofibrillaire. En effet, plusieurs autres auteurs ont démontré une augmentation de l'activité de l'ATPase myofibrillaire suite à l'entraînement (Bhan et Scheuer, 1972 et 1975 ; Bhan et al., 1975 ; Malhorta et al., 1976 ; Pagani et Solaro, 1983 ; Pierce et al., 1989).

Dans notre étude, la fonction systolique et la fonction diastolique active des rats préalablement entraînés et soumis à une surcharge de pression sont augmentées, mais de la même façon que chez les rats préalablement sédentaires. Il ne semble donc pas que l'entraînement modifie la réponse des cœurs soumis à une surcharge de pression. Toutefois, les cœurs soumis à une surcharge de pression sont capables de s'adapter à ces surcharges, au moins à court terme, possiblement grâce à l'hypertrophie, qui fonctionnellement, pourrait donc être qualifiée d'hypertrophie physiologique.

Expression des ARNm

Tout d'abord, il est important de mentionner que la mesure des ARNm a donné lieu à quelques valeurs extrêmes qui sont difficiles à expliquer (Figures 5 et 7). Il est possible que ces valeurs soient tout simplement le reflet d'une situation où le cœur se trouve en insuffisance cardiaque, donc une situation davantage pathologique, ce qui produirait des expressions du PNA et du collagène plus importantes. Aussi, il se pourrait que ces valeurs extrêmes soient le résultat

d'erreurs méthodologiques. Malheureusement, nous ne pouvons affirmer ceci avec certitude et d'autres animaux devront être étudiés afin de confirmer ces résultats. Néanmoins, nos observations ont permis de détecter certains patrons d'expression qui semblaient se dessiner, ce qui sera discuté dans cette section.

Expression des ARNm du PNA

L'ARNm du PNA ventriculaire est utilisé comme un indice de l'hypertrophie pathologique (McKensie et al., 1994 ; Younes et al., 1995). À la lumière des résultats présentés à la figure 5, nous avons pu observer que l'entraînement n'est pas associé à une augmentation de l'expression de PNA, ce qui nous indique que l'hypertrophie induite par l'entraînement n'est pas pathologique. Par contre, lors de l'imposition d'une surcharge de pression, il semble que l'hypertrophie soit davantage pathologique puisque l'expression du PNA a été augmentée, malgré une augmentation de la fonction cardiaque. Toutefois, exceptée la présence d'une valeur extrême (Figure 5B), l'augmentation de l'expression du PNA n'est pas aussi importante que celle habituellement rapportée dans la littérature (Lee et al., 1988 ; Shimoike et al., 1997 ; Kaiser et al., 1998). Ceci pourrait s'expliquer par les différents modèles utilisés pour induire les hypertrophies, mais aussi par la différence de sexe. En effet, la plupart des études rapportées dans la littérature ont utilisé des mâles et il est connu que les mâles, pour un même degré d'hypertrophie, expriment davantage les ARNm du PNA (Weinberg et al., 1999). Finalement, notons que les ARNm ventriculaires du PNA ont aussi été augmentés chez les rats préalablement entraînés et soumis à la surcharge de pression.

Ceci suggère donc que l'hypertrophie induite par la surcharge de pression et par la combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression est davantage pathologique, et ce, même si la fonction contractile est améliorée. À plus long terme, il est donc possible que la fonction cardiaque soit diminuée.

Expression des ARNm du collagène

Malgré la présence d'une valeur extrême, il semble que l'entraînement n'augmente pas l'expression du collagène (Figure 7). Par contre, l'induction d'une surcharge de pression semble augmenter légèrement l'expression de collagène de type I. Ceci contraste avec les données de la littérature, où l'expression de collagène est augmentée de façon plus importante (Chapman et al., 1990 ; Weber, 1997). Cette différence pourrait aussi s'expliquer par le fait que nous avons utilisé des femelles. En effet, il a été observé qu'en réponse à une sténose aortique, les femmes développent moins de fibrose interstitielle que les hommes (Villari et al., 1995).

La combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression n'a pas augmenté l'expression de collagène, malgré un degré d'hypertrophie important et l'expression des ARNm ventriculaires du PNA. En fait, il se pourrait même que l'entraînement ait diminué l'expression du collagène, puisque plus de la moitié des animaux du groupe EX-SP ont vu leur expression du collagène diminuée (Figure 7C). Bien que le sexe puisse interagir dans cet effet, ceci suggère qu'un entraînement préalable pourrait inhiber l'expression du collagène des cœurs soumis à une surcharge de pression, ce qui aurait des conséquences très

importantes. En effet, il est connu que l'accumulation de collagène est impliquée, à long terme, dans les dysfonctions contractiles des cœurs soumis à des surcharges de pression. S'il était possible de maintenir ou même de diminuer la quantité de collagène, il est probable que les animaux entraînés auraient, à long terme, une meilleure réponse à la surcharge puisque la fonction cardiaque serait davantage préservée. Or, l'expression de collagène et la concentration d'hydroxyproline ne sont pas augmentées chez les animaux entraînés et soumis à la ligature de l'aorte abdominale.

LIMITES DE CETTE RECHERCHE

Parmi les limites de cette recherche, trois apparaissent importantes. Premièrement, l'utilisation des femelles a rendu la comparaison de nos résultats un peu difficile, puisque la plupart des études rapportées dans la littérature sont effectuées sur des mâles. Le choix des femelles avait été fait délibérément suite à des études pilotes dans lesquelles il avait été observé que ces dernières courraient plus que les mâles. Néanmoins, l'utilisation des femelles reste importante puisque peu d'études ont été effectuées sur la fonction cardiaque des cœurs de rats femelles et sur l'effet de l'entraînement et d'une surcharge de pression sur le cœur de celles-ci.

Deuxièmement, l'arrêt de l'entraînement d'une semaine nous a limité dans l'interprétation des effets de l'entraînement. En effet, malgré la présence d'une hypertrophie cardiaque, aucun changement de la fonction cardiaque n'a pu être observé suite au protocole d'entraînement utilisé dans cette étude. Il pourrait donc être intéressant de réduire le temps de récupération des rats à 2 jours, par exemple. Ceci nous permettrait de remettre les rats dans les cages d'exercice volontaire et ainsi d'éliminer ou du moins réduire le renversement de l'hypertrophie cardiaque, ce qui permettrait peut être d'observer une amélioration de la fonction cardiaque.

Finalement, il est possible que la concentration des différentes variables biochimiques ne soit pas répartie de la même façon à travers tout le myocarde. Or,

les mesures biochimiques ont été effectuées sur différentes parties du ventricule, ce qui pourrait amener une fausse représentation de leur concentration.

CONCLUSION

Le but de cette étude était de vérifier l'effet d'un entraînement préalable sur la fonction des cœurs soumis à une surcharge de pression. Nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle l'entraînement amènerait une amélioration de la fonction des cœurs soumis une ligature de l'aorte abdominale. Or, il semble que l'entraînement ne modifie pas la réponse fonctionnelle de ces cœurs. Toutefois, nous avons observé que les cœurs soumis à une surcharge de pression et à la combinaison de l'entraînement et de la surcharge de pression sont capables de compenser cette surcharge puisque la fonction cardiaque est nettement augmentée dans ces deux groupes. Les mécanismes expliquant cette compensation n'ont pas été élucidés. Finalement, il se pourrait que l'entraînement inhibe l'expression de collagène des cœurs soumis à une surcharge de pression, ce qui pourrait avoir des effets bénéfiques à long terme.

REFERENCES

- Adams MA, Bobik A, Korner PI. Differential development of vascular and cardiac hypertrophy in genetic hypertension. Relation to sympathetic function. *Hypertension* 14 (2): 191-202, 1989.
- Alpert NR, Mulieri LA, Hasenfuss G, Holubarsch C. Myocyte reorganization in hypertrophied and failing hearts. *Eur Heart J* 16 (Suppl C): 2-7, 1995.
- Anversa P, Olivetti G, Melissari M, Loud AV. Morphometric study of myocardial hypertrophy induced by abdominal aortic stenosis. *Lab Invest* 40 (3): 341-9, 1979.
- Anversa P, Beghi C, Levicky V, McDonald SL, Kikkawa Y. Morphometry of right ventricular hypertrophy induced by strenuous exercise in rat. *Am J Physiol* 243 (6): H856-61, 1982.
- Anversa P, Levicky V, Beghi C, McDonald SL, Kikkawa Y. Morphometry of exercise-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res* 52 (1): 57-64, 1983.
- Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Effects of exercise on the capillary vasculature of the rat heart. *Circulation* 75 (1 Pt 2): I12-8, 1987.
- Aoyagi T, Yonekura K, Eto Y, Matsumoto A, Yokoyama I, Sugiura S, Momomura S, Hirata Y, Baker DL, Periasamy M. The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA2) gene promoter activity is decreased in response to severe left ventricular pressure-overload hypertrophy in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 31 (4): 919-26, 1999.
- Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 74 (4): 555-64, 1994.
- Atlas SA, Laragh SA. Physiological actions of atrial natriuretic factor. Baltimore: Waverly Press, p53, 1987.

Azizi C, Bouissou P, Galen FX, Lattion AL, Lartigue M, Carayon A. Alterations in atrial natriuretic peptide gene expression during endurance training in rats. *Eur J Endocrinol* 133 (3): 361-5, 1995.

Baldwin KM, Cooke DA, Cheadle WG. Time course adaptations in cardiac and skeletal muscle to different running programs. *J Appl Physiol* 42 (2): 267-72, 1977a.

Baldwin KM, Ernst SB, Herrick RE, MacIntosh AM. Effects of physical training and thyroxine on rodent cardiac functional and biochemical properties. *Pflugers Arch* 391 (3): 190-4, 1981.

Baldwin KM. Effects of chronic exercise on biochemical and functional properties of the heart. *Med Sci Sports Exerc* 17 (5): 522-8, 1985.

Baldwin TE, Winder WW, Terjung RL, Hollosky JO. Glycolytic enzymes in different types of skeletal muscles : adaptation to exercise. *Am J Physiol* 225: 962-966, 1973.

Baldwin TE, Cheadle WG, Martinez OM, Cooke DA. Effect of functional overload in enzyme levels in different types of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 42: 312-317, 1977b.

Barnard RJ, Duncan HW, Baldwin KM, Grimditch G, Buckberg GD. Effects of intensive exercise training on myocardial performance and coronary blood flow. *J Appl Physiol* 49 (3): 444-9, 1980.

Bersohn MM, Scheuer J. Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts. *Circ Res* 40 (5): 510-6, 1977.

Beyer RE, Morales-Corral PG, Ramp BJ, Kreitman KR, Falzon MJ, Rhee SY, Kuhn TW, Stein M, Rosenwasser MJ, Cartwright KJ. Elevation of tissue coenzyme Q (ubiquinone) and cytochrome c concentrations by endurance exercise in the rat. *Arch Biochem Biophys* 234 (2): 323-9, 1984.

Bhan AK, Scheuer J. Effects of physical training on cardiac actomyosin adenosine triphosphatase activity. *Am J Physiol* 223 (6): 1486-90, 1972.

Bhan AK, Scheuer J. Effects of physical training on cardiac myosin ATPase activity. *Am J Physiol* 228 (4): 1178-82, 1975.

Bhan A, Malhotra A, Scheuer J. Biochemical adaptations in cardiac muscle: effects of physical training on sulfhydryl groups of myosin. *J Mol Cell Cardiol* 7 (6): 435-442, 1975.

Bing OH, Fanburg BL, Brooks WW, Matsushita S. The effect of lathyrogen beta-amino propionitrile (BAPN) on the mechanical properties of experimentally hypertrophied rat cardiac muscle. *Circ Res* 43 (4): 632-7, 1978.

Bishop SP, Altshuld RA. Increased glycolytic metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure. *Am J Physiol* 218: 153-159, 1970.

Bobik A, Dilley R, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role for rilmenidine ? *J Hypertens Suppl* 16 (3): S51-S54, 1998.

Bohm M, Dorner H, Htun P, Lensche H, Platt D, Erdmann E. Effects of exercise on myocardial adenylate cyclase and Gi alpha expression in senescence. *Am J Physiol* 264 (3 Pt 2): H805-14, 1993.

Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiological Reviews* 71 (2): 541-585, 1991.

Bowles DK, Farrar RP, Starnes JW. Exercise training improves cardiac function after ischemia in the isolated, working rat heart. *Am J Physiol* 263 (3 Pt 2): H804-9, 1992.

Bowles DK, Starnes JW. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. *J Appl Physiol* 76 (4): 1608-14, 1994.

Braun LT. Physiologic versus pathologic hypertrophy: endurance exercise and chronic pressure overload. *J Cardiovasc Nurs* 8 (4): 39-56, 1994.

Breisch EA, White FC, Nimmo LE, McKirnan MD, Bloor CM. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a correlation of blood flow and microvasculature. *J Appl Physiol* 60 (4): 1259-67, 1986.

Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 67 (6): 1355-64, 1990.

Burgess ML, Buggy J, Price RL, Abel FL, Terracio L, Samarel AM, Borg TK. Exercise- and hypertension-induced collagen changes are related to left ventricular function in rat hearts. *Am J Physiol* 270 (1 Pt 2): H151-9, 1996.

Buttrick PM, Scheuer J. Physiologic, biochemical, and coronary adaptation to exercise conditioning. *Cardiol Clin* 5 (2): 259-70, 1987.

Buttrick PM, Malhotra A, Scheuer J. Effects of systolic overload and swim training on cardiac mechanics and biochemistry in rats. *J Appl Physiol* 64 (4): 1466-71, 1988.

Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ, Jr., Thaik CM, Colucci WS. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation* 92 (9): 2385-90, 1995.

Chapman D, Weber KT, Eghbali M. Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overloaded rat myocardium. *Circ Res* 67 (4): 787-94, 1990.

Chassagne C, Wisnewsky C, Schwartz K. Antithetical accumulation of myosin heavy chain but not alpha-actin mRNA isoforms during early stages of pressure-overload-induced rat cardiac hypertrophy. *Circ Res* 72 (4): 857-64, 1993.

Chevalier B, Mansier P, Callens-el Amrani F, Swynghedauw B. Beta-adrenergic system is modified in compensatory pressure cardiac overload in rats: physiological and biochemical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 (3): 412-20, 1989.

Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162 (1): 156-159, 1987.

Codini MA, Yipintsoi T, Scheuer J. Cardiac responses to moderate training in rats. *J Appl Physiol* 42 (2): 262-6, 1977.

Communal C, Ribouot C, Durand A, Demenge P. Myocardial beta-adrenergic reactivity in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Fundam Clin Pharmacol* 12 (6): 590-8, 1998.

Conseil Canadien de Protection des animaux. Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. Ottawa, 1993.

Crisman RP, Rittman B, Tomanek RJ. Exercise-induced myocardial capillary growth in the spontaneously hypertensive rat. *Microvasc Res* 30 (2): 185-94, 1985.

Cutilletta AF. Myosin heavy chain mRNA during the development and regression of myocardial hypertrophy. *Eur Heart J* 5 (Suppl F): 193-7, 1984.

Davidson WR, Jr., Banerjee SP, Liang CS. Dobutamine-induced cardiac adaptations: comparison with exercise-trained and sedentary rats. *Am J Physiol* 250 (5 Pt 2): H725-30, 1986.

de la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, Mercadier JJ, Marotte F, Wisnewsky C, Brovkovich V, Schwartz K, Lompre AM. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca²⁺-ATPase gene in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 66 (2): 554-64, 1990.

Delcayre C, Klug D, Thiem NV, Mouas C, Swynghedauw B. Aortic perfusion pressure as early determinant of B-isomyosin expression in perfused hearts. *Am J Physiol* 263 (32): H1537-H1545, 1992.

Dixon IM, Lee SL, Dhalla NS. Nitrendipine binding in congestive heart failure due to myocardial infarction. *Circ Res* 66 (3): 782-8, 1990.

Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Aghili S, Abrahams C, Weber KT. Collagen network remodelling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy. *Cardiovasc Res* 22 (10): 686-95, 1988.

Dohm GL, Pennington SN, Barakat H. Effect of exercise training on adenylyl cyclase and phosphodiesterase in skeletal muscle, heart, and liver. *Biochem Med* 16 (2): 138-42, 1976.

Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO, Chen MH, Bishop SP, Lorell BH. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 32 (4): 1118-25, 1998.

Dowell RT, Cutilletta AF, Rudnik MA, Sodt PC. Heart functional responses to pressure overload in exercised and sedentary rats. *Am J Physiol* 230 (1): 199-204, 1976a.

Dowell RT, Tipton CM, Tomanek RJ. Cardiac enlargement mechanisms with exercise training and pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 8 (6): 407-18, 1976b.

Dowell RT, Stone HL, Sordahl LA, Asimakis GK. Contractile function and myofibrillar ATPase activity in the exercise-trained dog heart. *J Appl Physiol* 43 (6): 977-82, 1977.

Eleftheriades EG, Durand JB, Ferguson AG, Engelmann GL, Jones SB, Samarel AM. Regulation of procollagen metabolism in the pressure-overloaded rat heart. *J Clin Invest* 91 (3): 1113-22, 1993.

Feldman AM, Weinberg EO, Ray PE, Lorell BH. Selective changes in cardiac gene expression during compensated hypertrophy and the transition to cardiac decompensation in rats with chronic aortic banding. *Circ Res* 73 (1): 184-92, 1993.

Fitzsimons DP, Bodell PW, Herrick RE, Baldwin KM. Left ventricular functional capacity in the endurance-trained rodent. *J Appl Physiol* 69 (1): 305-12, 1990.

Fujii AM, Gelpi RJ, Mirsky I, Vatner SF. Systolic and diastolic dysfunction during atrial pacing in conscious dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 62 (3): 462-70, 1988.

Fuller EO, Nutter DO. Endurance training in the rat. II. Performance of isolated and intact heart. *J Appl Physiol* 51 (4): 941-7, 1981.

Geenen DL, Malhotra A, Buttrick PM. Angiotensin receptor 1 blockade does not prevent physiological cardiac hypertrophy in the adult rat. *J Appl Physiol* 81 (2): 816-21, 1996.

Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure- volume relation. *Circ Res* 64 (5): 827-52, 1989.

Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* 26 (9): 1116-21, 1994.

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 56 (1): 56-64, 1975.

Gu J, M DA, Seethapathy M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded and overload-released ventricles of rat. *Endocrinology* 125 (4): 2066-74, 1989.

Gupta M, Zak R. Reversibility of load-induced changes in myosin heavy chain gene expression. *Am J Physiol* 262 (3 Pt 2): R346-9, 1992.

Gwathmey JK, Morgan JP. Altered calcium handling in experimental pressure-overload hypertrophy in the ferret. *Circ Res* 57 (6): 836-43, 1985.

Hammond HK, Ransnas LA, Insel PA. Noncoordinate regulation of cardiac Gs protein and beta-adrenergic receptors by a physiological stimulus, chronic dynamic exercise. *J Clin Invest* 82 (6): 2168-71, 1988.

Hanf R, Drubaix I, Marotte F, Lelievre LG. Rat cardiac hypertrophy. Altered sodium-calcium exchange activity in sarcolemmal vesicles. *FEBS Lett* 236 (1): 145-9, 1988.

Henriksen EJ, Munoz KA, Aanestad AT, Tischler ME. Cardiac protein content and synthesis in vivo after voluntary running or head-down suspension. *J. Appl. Physiol.* 76 (6): 2814-2819, 1994.

Hepp A, Hansis M, Gulch R, Jacob R. Left ventricular isovolumetric pressure-volume relations, "diastolic tone", and contractility in the rat heart after physical training. *Basic Res Cardiol* 69 (5): 516-32, 1974.

Hickson RC, Hammons GT, Holoszy JO. Development and regression of exercise-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 236 (2): H268-72, 1979.

Hoffmann P, Friberg P, Ely D, P. T. Effect of spontaneous running on blood pressure, heart rate and cardiac dimensions in developing and established spontaneous hypertension in rats. *Acta Physiol. Scand.* 129: 535-542, 1987.

Hofmann PA, Menon V, Gannaway KF. Effects of diabetes on isometric tension as a function of $[Ca^{2+}]$ and pH in rat skinned cardiac myocytes. *Am J Physiol* 269 (5 Pt 2): H1656-63, 1995.

Hudlicka O. What makes blood vessels grow? *J Physiol (Lond)* 444: 1-24, 1991.

Imamura S, Matsuoka R, Hiratsuka E, Kimura M, Nishikawa T, Takao A. Local response to cardiac overload on myosin heavy chain gene expression and isozyme transition. *Circ Res* 66 (4): 1067-73, 1990.

Imamura S, Matsuoka R, Hiratsuka E, Kimura M, Nakanishi T, Nishikawa T, Furutani Y, Takao A. Adaptational changes of MHC gene expression and isozyme transition in cardiac overloading. *Am J Physiol* 260 (1 Pt 2): H73-9, 1991.

Inagaki M, Yokota M, Izawa H, Ishiki R, Nagata K, Iwase M, Yamada Y, Koide M, Sobue T. Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. A possible physiological marker of the transition from physiological to pathological hypertrophy. *Circulation* 99 (14): 1822-30, 1999.

Izumo S, Lompre AM, Matsuoka R, Koren G, Schwartz K, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone-induced signals. *J Clin Invest* 79 (3): 970-7, 1987.

Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Shroof SG, Weber KT. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circulation Research* 64: 1041-1050, 1989.

Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Effects of beta 1- and beta 1 + beta 2-antagonists on training-induced myocardial hypertrophy and enzyme adaptation. *Biochem Pharmacol* 36 (20): 3411-7, 1987.

Kainulainen H, Komulainen J, Leinonen A, Rusko H, Vihko V. Regional differences of substrate oxidation capacity in rat hearts: effects of extra load and endurance training. *Basic Res Cardiol* 85 (6): 630-9, 1990.

Kaiser M, Kahr O, Shimada Y, Smith P, Kelly M, Mahadeva H, Adams M, Lodwick D, Aalkjaer C, Avkiran M, Samani NJ. Differential regulation of ventricular adrenomedullin and atrial natriuretic peptide gene expression in pressure and volume overload in the rat. *Clin Sci (Colch)* 94 (4): 359-65, 1998.

Karhunen MK, Ramo MP, Kettunen R, Hirvonen L. The cardiovascular effects of deconditioning after endurance training in rats. *Acta Physiol Scand* 133 (3): 307-14, 1988.

Kingwell BA, Arnold PJ, Jennings GL, Dart AM. The effects of voluntary running on cardiac mass and aortic compliance in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension* 16: 181-185, 1998.

Klug GA, Tibbits GF. The effect of activity on calcium-mediated events in striated muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 16: 1-59, 1988.

Klug D, Robert V, Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and the biologic limits of myocardial adaptation. *Am J Cardiol* 71 (3): 46A-54A, 1993.

Kozlovskis PL, Fieber LA, Pruitt DK, Bailey BK, Smets MJ, Bassett AL, Kimura S, Myerburg RJ. Myocardial changes during the progression of left ventricular pressure- overload by renal hypertension or aortic constriction: myosin, myosin ATPase and collagen. *J Mol Cell Cardiol* 19 (1): 105-14, 1987.

Kunz J, Braselmann H, Gottschalk J, Kreher C, Pieper KS. The myocardial collagenous connective tissue in experimental cardiac hypertrophy induced by swimming exercise and hypertension. *Exp Pathol* 19 (4): 206-18, 1981.

Laflamme AK, Oster L, Cardinal R, de Champlain J. Effects of renin-angiotensin blockade on sympathetic reactivity and b-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 30 (part 1): 278-287, 1997.

Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 73 (2): 413-67, 1993.

Laks DM, Morady F, Swan HJ. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 64: 75-78, 1973.

Laughlin MH, Overholser KA, Bhatté MJ. Exercise training increases coronary transport reserve in miniature swine. *J Appl Physiol* 67 (3): 1140-9, 1989.

Laughlin MH, Schaefer ME, Sturek M. Effect of exercise training on intracellular free Ca^{2+} transients in ventricular myocytes of rats. *J Appl Physiol* 73 (4): 1441-8, 1992.

Laughlin MH, McAllister RM. Exercise training-induced coronary vascular adaptation. *J Appl Physiol* 73 (6): 2209-2225, 1992.

Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc* 30 (3): 352-360, 1998.

Lecarpentier Y, Bugaisky LB, Chemla D, Mercadier JJ, Schwartz K, Whalen RG, Martin JL. Coordinated changes in contractility, energetics, and isomyosins after aortic stenosis. *Am J Physiol* 252 (2 Pt 2): H275-82, 1987.

Lee RT, Bloch KD, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Neer EJ, Seidman CE. Atrial natriuretic factor gene expression in ventricles of rats with spontaneous biventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 81: 431-434, 1988.

Levine SN, Kinasewitz GT. Exercise conditioning increases rat myocardial calcium uptake. *J Appl Physiol* 60 (5): 1673-9, 1986.

Levitsky D, de la Bastie D, Schwartz K, Lompre AM. Ca^{2+} -ATPase and function of sarcoplasmic reticulum during cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 261 (4 Suppl): 23-6, 1991.

Lew WY. Mechanisms of volume-induced increase in left ventricular contractility. *Am J Physiol* 265 (5 Pt 2): H1778-86, 1993.

Libonati JR, Gaughan JP, Hefner CA, Gow A, Paolone AM, Houser SR. Reduced ischemia and reperfusion injury following exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 29 (4): 509-16, 1997.

Lin YC, Horvath SM. Autonomic nervous control of cardiac frequency in the exercise-trained rat. *J Appl Physiol* 33 (6): 796-9, 1972.

- Ljungqvist A, Unge G. The proliferative activity of the myocardial tissue in various forms of experimental cardiac hypertrophy. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 81 (3): 233-40, 1973.
- Lompre AM, Schwartz K, d'Albis A, Lacombe G, Van Thiem N, Swynghedauw B. Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload. *Nature* 282 (5734): 105-7, 1979.
- Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, Itoi T. Developmental changes in energy substrate use by the heart. *Cardiovascular Research* 26: 1172-1180, 1992.
- Loud AV, Beghi C, Olivetti G, Anversa P. Morphometry of right and left ventricular myocardium after strenuous exercise in preconditioned rats. *Lab Invest* 51 (1): 104-11, 1984.
- Lund DD, Tomanek RJ. Myocardial morphology in spontaneously hypertensive and aortic- constricted rats. *Am J Anat* 152 (2): 141-51, 1978.
- Malhotra A, Bhan A, Scheuer J. Cardiac actomyosin ATPase activity after prolonged physical conditioning and deconditioning. *Am J Physiol* 230 (6): 1622-5, 1976.
- Malhotra A, Penpargkul S, Schaible T, Scheuer J. Contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in physiologic cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 241 (2): H263-7, 1981.
- Malhotra A, Schaible TF, Capasso J, Scheuer J. Correlation of myosin isoenzyme alterations with myocardial function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Eur Heart J* 5 (Suppl F): 61-7, 1984.
- Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in humans hypertension. *J Hypertens Suppl* 11 (Suppl 5): S13-S19, 1993.
- Mancia G, Di Rienzo M, Giannattasio C, Parati G, Grassi G. Early and late sympathetic activation in hypertension. *Scand Cardiovasc J Suppl* 47: 9-14, 1998.

Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 34: 724-728, 1999.

Mann DL, Urabe Y, Kent RL, Vinciguerra S, Cooper Gt. Cellular versus myocardial basis for the contractile dysfunction of hypertrophied myocardium. *Circ Res* 68 (2): 402-15, 1991.

Mansour TE. Studies on heart phosphofructokinase : purification, inhibition, and activation. *J. Biol. Chem.* 238 (7): 2285-2292, 1963.

Mantymaa P, Arokoski J, Porsti I, Perhonen M, Arvola P, Helminen HJ, Takala TE, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Effect of endurance training on atrial natriuretic peptide gene expression in normal and hypertrophied hearts. *J Appl Physiol* 76 (3): 1184-94, 1994.

McKenzie JC, Kelley KB, Merisko-Liversidge EM, Kennedy J, Klein RM. Developmental pattern of ventricular atrial natriuretic peptide (ANP) expression in chronically hypoxic rats as an indicator of the hypertrophic process. *J Mol Cell Cardiol* 26 (6): 753-67, 1994.

Mercadier JJ, Lompré AM, Wisnewsky C, Samuel JL, Bercovici J, Swynghedauw B, Schwartz K. Myosine isoenzymatic changes in several models of rat cardiac hypertrophy. *Circ Res* 49: 525-532, 1981.

Mercadier JJ, Samuel JL, Michel JB, Zongazo MA, de la Bastie D, Lompre AM, Wisnewsky C, Rappaport L, Levy B, Schwartz K. Atrial natriuretic factor gene expression in rat ventricle during experimental hypertension. *Am J Physiol* 257 (3 Pt 2): H979-87, 1989.

Mercadier JJ, Lompre AM, Swynghedauw B, Schwartz K. [Plasticity of myocardial phenotype during cardiac hypertrophy and failure]. *Bull Acad Natl Med* 177 (6): 917-31; discussion 931-3, 1993.

Mirsky I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. The contractile state as the major

determinant in the evolution of left ventricular dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 53 (6): 767-78, 1983.

Moalic JM, Bercovici J, Swynghedauw B. Myosin heavy chain and actin fractional rates of synthesis in normal and overload rat heart ventricles. *J Mol Cell Cardiol* 16 (10): 875-84, 1984.

Mole PA. Increased contractile potential of papillary muscles from exercise-trained rat hearts. *Am J Physiol* 234 (4): H421-5, 1978.

Moore RL, Riedy M, Gollnick PD. Effect of training on beta-adrenergic receptor number in rat heart. *J Appl Physiol* 52 (5): 1133-7, 1982.

Moore RL, Yelamarty RV, Misawa H, Scaduto RC, Jr., Pawlusch DG, Elensky M, Cheung JY. Altered Ca²⁺ dynamics in single cardiac myocytes from renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 260 (2 Pt 1): C327-37, 1991.

Moore RL, Musch TI, Yelamarty RV, Scaduto RC, Jr., Semanchick AM, Elensky M, Cheung JY. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 264 (5 Pt 1): C1180-9, 1993.

Moore RL, Korzick DH. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 37 (6): 371-96, 1995.

Moore R, Palmer B. Exercise training and cellular adaptations of normal and diseased hearts. *Exercise Sport Sci Rev* 27 : 285-315, 1999.

Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 83 (1): 13-25, 1991.

Morkin E. Activation of synthetic processes in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 35 (2): suppl II:37-48, 1974.

Mukherjee R, Spinale FG. L-type calcium channel abundance and function with

cardiac hypertrophy and failure: a review. *J Mol Cell Cardiol* 30 (10): 1899-916, 1998.

Musch TI, Moore RL, Leathers DJ, Bruno A, Zelis R. Endurance training in rats with chronic heart failure induced by myocardial infarction. *Circulation* 74 (2): 431-41, 1986.

Musch TI, Moore RL, Smaldone PG, Riedy M, Zelis R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol* 66 (2): 712-9, 1989.

Naudin V, Oliviero P, Rannou F, Sainte Beuve C, Charlemagne D. The density of ryanodine receptors decreases with pressure overload-induced rat cardiac hypertrophy. *FEBS Lett* 285 (1): 135-8, 1991.

Nemer M, Lavigne JP, Drouin J, Thibault G, Gannon M, Antakly T. Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissue. *Peptides* 7 (6): 1147-52, 1986.

Nuss HB, Houser SR. Voltage dependence of contraction and calcium current in severely hypertrophied feline ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 23 (6): 717-26, 1991.

Nutter DO, Priest RE, Fuller EO. Endurance training in the rat. I. Myocardial mechanics and biochemistry. *J Appl Physiol* 51 (4): 934-40, 1981.

Omens JH, Milkes DE, Covell JW. Effects of pressure overload on the passive mechanics of the rat left ventricle. *Ann Biomed Eng* 23 (2): 152-63, 1995.

Oparil S. Pathogenesis of ventricular hypertrophy. *JACC* 5 (6): 57B-65B, 1985.

Oscai LB, Mole PA, Holloszy JO. Effects of exercise on cardiac weight and mitochondria in male and female rats. *Am J Physiol* 220 (6): 1944-8, 1971.

- Ostman-Smith I. Cardiac sympathetic nerves as the final common pathway in the induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin Sci* 61: 265-272, 1981.
- Pagani ED, Solaro RJ. Swimming exercise, thyroid state, and the distribution of myosin isoenzymes in rat heart. *Am J Physiol* 245 (5 Pt 1): H713-20, 1983.
- Pagani ED, Solaro RJ. Coordination of cardiac myofibrillar and sarcotubular activities in rats exercised by swimming. *Am J Physiol* 247 (6 Pt 2): H909-15, 1984.
- Pauletto P, Scannapieco G, Vescovo G, Angelini A, Libera LD, Palu DC. Catecholamine-induced cardiovascular disease in the spontaneously hypertensive and atherosclerotic turkey. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 10 (6): 357-362, 1988.
- Paulson DJ, Gupta M, Zak R, Zhao J. Effects of exercise training and diabetes on cardiac myosin heavy chain composition. *Mol Cell Biochem* 117 (2): 175-9, 1992.
- Pawlusch DG, Moore RL, Musch TI, Davidson WR, Jr. Echocardiographic evaluation of size, function, and mass of normal and hypertrophied rat ventricles. *J Appl Physiol* 74 (5): 2598-605, 1993.
- Pelzer T, Shamim A, Wolfges S, Schumann M, Neyses L. Modulation of cardiac hypertrophy by estrogens. *Adv Exp Med Biol* 432 : 83-89, 1997.
- Penpargkul S, Scheuer J. The effect of physical training upon the mechanical and metabolic performance of the rat heart. *J Clin Invest* 49 (10): 1859-68, 1970.
- Penpargkul S, Repke DI, Katz AM, Scheuer J. Effect of physical training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 40 (2): 134-8, 1977.
- Penpargkul S, Schwartz A, Scheuer J. Effect of physical conditioning on cardiac

mitochondrial function. *J Appl Physiol* 45 (6): 978-86, 1978.

Penpargkul S, Malhotra A, Schaible T, Scheuer J. Cardiac contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in hearts of rats trained by running. *J Appl Physiol* 48 (3): 409-13, 1980.

Perhonen M, Takala TE, Vuolteenaho O, Mantymaa P, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Induction of cardiac natriuretic peptide gene expression in rats trained in hypobaric hypoxic conditions. *Am J Physiol* 273 (1 Pt 2): R344-52, 1997.

Peronnet F, Cleroux J, Perrault H, Cousineau D, de Champlain J, Nadeau R. Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans. *J Appl Physiol* 51 (4): 812-5, 1981.

Perrault H, Turcotte RA. Exercise-induced cardiac hypertrophy. Fact or fallacy? *Sports Med* 17 (5): 288-308, 1994.

Petrou M, Wynne DG, Boheler KR, Yacoub MH. Clenbuterol induces hypertrophy of the latissimus dorsi muscle and heart in the rat with molecular and phenotypic changes. *Circulation* 92 ((suppl II)): II-483-II-489, 1995.

Pierce GN, Sekhon PS, Meng HP, Maddaford TG. Effects of chronic swimming training on cardiac sarcolemmal function and composition. *J Appl Physiol* 66 (4): 1715-21, 1989.

Plourde G, Rousseau-Migneron S, Nadeau A. Beta-adrenoceptor adenylate cyclase system adaptation to physical training in rat ventricular tissue. *J Appl Physiol* 70 (4): 1633-8, 1991.

Rakusan K, Wicker P, Abdul-Samad M, Healy B, Turek Z. Failure of swimming exercise to improve capillarization in cardiac hypertrophy of renal hypertensive rats. *Circ Res* 61 (5): 641-7, 1987.

Rakusan K, Wicker P. Morphometry of the small arteries and arterioles in the rat heart: effects of chronic hypertension and exercise. *Cardiovasc Res* 24 (4): 278-84,

1990.

Ray A, Aumont MC, Aussedat J, Bercovici J, Rossi A, Swynghedauw B. Protein and 28S ribosomal RNA fractional turnover rates in the rat heart after abdominal aortic stenosis. *Cardiovasc Res* 21 (8): 587-92, 1987.

Rosenkranz-Weiss P, Tomek RJ, Mathew J, Eghbali M. Gender-specific differences in expression of mRNAs for functional and structural proteins in rat ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 26 (2): 261-70, 1994.

Rossi A, Lortet S. Energy metabolism patterns in mammalian myocardium adapted to chronic physiopathological conditions. *Cardiovascular Research* 31: 163-171, 1996.

Rupp H, Jacob R. Response of blood pressure and cardiac myosin polymorphism to swimming training in the spontaneously hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol* 60 (8): 1098-103, 1982.

Ruskoaho H, Kinnunen P, Taskinen T, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Takala TE. Regulation of ventricular atrial natriuretic peptide release in hypertrophied rat myocardium. Effects of exercise. *Circulation* 80 (2): 390-400, 1989.

Sack MN, Harrington LS, Jonassen AK, Mjos OD, Yellon DM. Coordinate regulation of metabolic enzyme encoding genes during cardiac development and following carvedilol therapy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 14: 31-39, 2000.

Saito N, Anazawa S, Kogure T, Kosuga M, Nagano M. Myocardial metabolism of spontaneously hypertensive rat. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism* 12: 373-381, 1978.

Saito Y, Nakao K, Arai H, Sugawara A, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Mukoyama M, Obata K, et al. Atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human ventricle. Increased gene expression of ANP in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 148 (1): 211-7, 1987.

Sasayama S, Ross J, Jr., Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 38 (3): 172-8, 1976.

Scarpace PJ, Lowenthal DT, Tumer N. Influence of exercise and age on myocardial beta-adrenergic receptor properties. *Exp Gerontol* 27 (2): 169-77, 1992.

Schaefer ME, Allert JA, Adams HR, Laughlin MH. Adrenergic responsiveness and intrinsic sinoatrial automaticity of exercise-trained rats. *Med Sci Sports Exerc* 24 (8): 887-94, 1992.

Schaible TF, Scheuer J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts. *J Appl Physiol* 46 (4): 854-60, 1979.

Schaible TF, Penpargkul S, Scheuer J. Cardiac responses to exercise training in male and female rats. *J Appl Physiol* 50 (1): 112-7, 1981.

Schaible TF, Scheuer J. Cardiac function in hypertrophied hearts from chronically exercised female rats. *J Appl Physiol* 50 (6): 1140-5, 1981.

Schaible TF, Ciambone GJ, Capasso JM, Scheuer J. Cardiac conditioning ameliorates cardiac dysfunction associated with renal hypertension in rats. *J Clin Invest* 73 (4): 1086-94, 1984.

Schaible TF, Scheuer J. Cardiac adaptations to chronic exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 27 (5): 297-324, 1985.

Schaible TF, Malhotra A, Ciambone GJ, Scheuer J. Chronic swimming reverses cardiac dysfunction and myosin abnormalities in hypertensive rats. *J Appl Physiol* 60 (4): 1435-41, 1986.

Schaible T, Malhotra A, Ciambone G, Buttrick P, Scheuer J. Effect of hypertension on hearts of rats trained by swimming. *J Appl Physiol* 62 (1): 328-34,

1987a.

Schaible T, Malhotra A, Ciambone G, Buttrick P, Scheuer J. Combined effects of hypertension and chronic running program on rat heart. *J Appl Physiol* 63 (1): 322-7, 1987b.

Scheuer J, Stezoski SW. Effect of physical training on the mechanical and metabolic response of the rat heart to hypoxia. *Circ Res* 30 (4): 418-29, 1972.

Scheuer J, Penpargkul S, Bhan AK. Experimental observations on the effects of physical training upon intrinsic cardiac physiology and biochemistry. *Am J Cardiol* 33 (6): 744-51, 1974.

Scheuer J, Tipton CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 39: 221-51, 1977.

Scheuer J, Malhotra A, Hirsch C, Capasso J, Schaible TF. Physiologic cardiac hypertrophy corrects contractile protein abnormalities associated with pathologic hypertrophy in rats. *J Clin Invest* 70 (6): 1300-5, 1982.

Seals DR, Taylor JA, Ng AV, Esler MD. Exercise and aging: autonomic control of the circulation. *Med Sci Sports Exerc* 26 (5): 568-76, 1994.

Sen S, Tarazi RC. Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic system. *1983 244: H97-H101*, 1983.

Serizawa T, Mirsky I, Carabello BA, Grossman W. Diastolic myocardial stiffness in gradually developing left ventricular hypertrophy in dog. *Am J Physiol* 242 (4): H633-7, 1982.

Shimoike H, Iwai N, Kinoshita M. Differential regulation of natriuretic peptide genes in infarcted rat hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24 (1): 23-30, 1997.

Silver MA, Pick R, Brilla CG, Jalil JE, Janicki JS, Weber KT. Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: two

experimental models of myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 24 (9): 741-7, 1990.

Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rats myocardial cells is an alpha1 adrenergic response. *J Clin Invest* 72: 732-738, 1983.

Siri FM, Krueger J, Nordin C, Ming Z, Aronson RS. Depressed intracellular calcium transients and contraction in myocytes from hypertrophied and failing guinea pig hearts. *Am J Physiol* 261 (2 Pt 2): H514-30, 1991.

Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc* 21 (1): 40-4, 1989.

Spann JF, Jr., Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 21 (3): 341-54, 1967.

Spencer RG, Buttrick PM, Ingwall JS. Function and bioenergetics in isolated perfused trained rat hearts. *Am J Physiol* 272 (1 Pt 2): H409-17, 1997.

Srere PA. Citrate synthase. In: Colowick SP, Kaplan NO, eds. *Citric acide cycle*. Vol. 13. New York: Academic Press, pp. 3-11, 1969.

Swoap SJ, Haddad F, Bodell P, Baldwin KM. Control of beta-myosin heavy chain expression in systemic hypertension and caloric restriction in the rat heart. *Am J Physiol* 269 (4 Pt 1): C1025-33, 1995.

Swynghedauw B. *Hypertrophie et insuffisance cardiaques*. Paris: Les editions INSERM, John Libbey Eurotext, p. 739, 1990.

Sylvestre-Gervais L, Nadeau A, Nguyen MH, Tancrede G, Rousseau-Mignerons S. Effects of physical training on beta-adrenergic receptors in rat myocardial tissue. *Cardiovasc Res* 16 (9): 530-4, 1982.

Taegtmeyer H, Overturf ML. Effects of moderate hypertension on cardiac function

and metabolism in the rabbit. *Hypertension* 11: 416-426, 1988.

Taffet GE, Michael LA, Tate CA. Exercise training improves lusitropy by isoproterenol in papillary muscles from aged rats. *J Appl Physiol* 81 (4): 1488-94, 1996.

Takahashi T, Allen PD, Izumo S. Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. Correlation with expression of the Ca(2+)-ATPase gene. *Circ Res* 71 (1): 9-17, 1992.

Takahashi N, Calderone A, Izzo NJ, Maki TM, Marsh JD, Colucci WS. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor- β_1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest* 94: 1470-1476, 1994.

Takeda N, Dominiak P, Turck D, Rupp H, Jacob R. The influence of endurance training on mechanical catecholamine responsiveness, beta-adrenoceptor density and myosin isoenzyme pattern of rat ventricular myocardium. *Basic Res Cardiol* 80 (1): 88-99, 1985.

Tamura T, Said S, Gerdes M. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Circulation* 33 : 676-680, 1999.

Tate CA, Helgason T, Hyek MF, McBride RP, Chen M, Richardson MA, Taffet GE. SERCA2a and mitochondrial cytochrome oxidase expression are increased in hearts of exercise-trained old rats. *Am J Physiol* 271 (1 Pt 2): H68-72, 1996.

TenEick RE, Basset AL, Robertson LL. Possible Electrophysiological Basis for Decreased Contractility Associated with Myocardial Hypertrophy in the Cat : a Voltage Clamp Approach. In: Alpert NR, ed. *Perspectives in Cardiovascular Research*. Vol. 7. New York: Raven Press, pp. 245-259, 1983.

Thomas DP. Effects of acute and chronic exercise on myocardial ultrastructure. *Med Sci Sports Exerc* 17 (5): 546-53, 1985.

Thomas DP, McCormick RJ, Zimmerman SD, Vadlamudi RK, Gosselin LE.

Aging- and training-induced alterations in collagen characteristics of rat left ventricle and papillary muscle. *Am J Physiol* 263 (3 Pt 2): H778-83, 1992.

Tibbits G, Koziol BJ, Roberts NK, Baldwin KM, Barnard RJ. Adaptation of the rat myocardium to endurance training. *J Appl Physiol* 44 (1): 85-9, 1978.

Tibbits GF, Barnard RJ, Baldwin KM, Cugalj N, Roberts NK. Influence of exercise on excitation-contraction coupling in rat myocardium. *Am J Physiol* 240 (4): H472-80, 1981.

Tipton CM. Exercise, training, and hypertension. *Exerc Sport Sci Rev* 12: 245-306, 1984.

Tomanek RJ, Gisolfi CV, Bauer CA, Palmer PJ. Coronary vasodilator reserve, capillarity, and mitochondria in trained hypertensive rats. *J Appl Physiol* 64 (3): 1179-85, 1988.

Umeda PK, Darling DS, Kennedy JM, Jakovcic S, Zak R. Control of myosin heavy chain expression in cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 59 (2): 49A-55A, 1987.

Villari B, Campbell SE, Schneider J, Vassalli G, Chiariello M, Hess OM. Sex-dependent differences in left ventricular function and structure in chronic pressure overload. *Eur Heart J* 16 (10): 1410-9, 1995.

Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 6): S37-50, 1987.

Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res* 62 (4): 757-65, 1988.

Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 21 (Suppl 5): 121-31, 1989.

Weber KT. Fibrosis, a common pathway to organ failure: angiotensin II and tissue repair. *Semin Nephrol* 17 (5): 467-91, 1997.

Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, Douglas PS, Lorell BH. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 34 (1): 264-273, 1999.

Werle EO, Strobel G, Weicker H. Decrease in rat cardiac beta 1- and beta 2-adrenoceptors by training and endurance exercise. *Life Sci* 46 (1): 9-17, 1990.

White FC, McKirnan MD, Breisch EA, Guth BD, Liu YM, Bloor CM. Adaptation of the left ventricle to exercise-induced hypertrophy. *J Appl Physiol* 62 (3): 1097-110, 1987.

White FC, Witzel G, Breisch EA, Bloor CM, Nimmo LE. Regional capillary and myocyte distribution in normal and exercise trained male and female rat hearts. *Am J Cardiovasc Pathol* 2 (3): 247-53, 1988.

Williams RS. Physical conditioning and membrane receptors for cardioregulatory hormones. *Cardiovasc Res* 14 (3): 177-82, 1980.

Williams RS, Schaible TF, Bishop T, Morey M. Effects of endurance training on cholinergic and adrenergic receptors of rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 16 (5): 395-403, 1984.

Woessner JF. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this amino acid. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 93: 440-447, 1961.

Wong K, Boheler KR, Petrou M, Yacoub MH. Pharmacological modulation of pressure-overload cardiac hypertrophy. Changes in ventricular function, extracellular matrix, and gene expression. *Circulation* 96: 2239-2246, 1997.

Wong K, Boheler KR, Bishop J, Petrou M, Yacoub MH. Clenbuterol induces cardiac hypertrophy with normal functional, morphological and molecular features. *Cardiovasc Res* 37 (1): 115-22, 1998.

Woodiwiss AJ, Norton GR. Exercise-induced cardiac hypertrophy is associated with an increased myocardial compliance. *J Appl Physiol* 78 (4): 1303-11, 1995.

Woodiwiss AJ, Kalk WJ, Norton GR. Habitual exercise attenuates myocardial stiffness in diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 271 (5 Pt 2): H2126-33, 1996.

Woodiwiss AJ, Oosthuysen T, Norton GR. Reduced cardiac stiffness following exercise is associated with preserved myocardial collagen characteristics in the rat. *Eur J Appl Physiol* 78 (2): 148-54, 1998.

Yamazaki T, Komuro I, Nagai R, Yazaki Y. Stretching the evidence in the case of cardiac growth [see comments]. *Cardiovasc Res* 31 (4): 493-8, 1996.

Yelamarty RV, Moore RL, Yu FT, Elensky M, Semanchick AM, Cheung JY. Relaxation abnormalities in single cardiac myocytes from renovascular hypertensive rats. *Am J Appl Physiol* 262 (Cell Physiol. 31) : C980-C990, 1992.

York JW, Penney DG, Weeks TA, Stagno PA. Lactate dehydrogenase changes following several cardiac hypertrophic stresses. *J Appl Physiol* 40 (6): 923-6, 1976.

Younes A, Boluyt MO, L ON, Meredith AL, Crow MT, Lakatta EG. Age-associated increase in rat ventricular ANP gene expression correlates with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 269 (3 Pt 2): H1003-8, 1995.

Zak R. Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol* 31 (2): 211-9, 1973.