

Université de Montréal

**Effet de l'Ocytocine sur les paramètres métaboliques et
cardiovasculaires des rats Sprague-Dawley et des rats
Spontanément Hypertendus.**

par

Yessoufou Aliou

Département de pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade de Maitrise

en pharmacologie

Option Pharmacologie intégrative cardiovasculaire

Aout 2011

© Yessoufou Aliou, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Effet de l'Ocytocine sur les paramètres métaboliques et cardiovasculaires des rats Sprague-Dawley et des rats Spontanément Hypertendus.

Présenté par :
Yessoufou Aliou

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur René Cardinal, président-rapporteur
Docteure Yolanta Gutkowska, directrice de recherche
Docteur Marek Jankowski, co-directeur
Docteure Shao-Ling Zhang, membre du jury

Dédicace

A ma chère épouse Reine Florence Togbonon pour ton soutien affectif permanent qui n'a pas été émoussé malgré la distance qui nous sépare en ce moment. Puisse l'Omnipotent nous aider afin que le couronnement de cette œuvre voie exaucer notre souhait le plus cher.

Remerciements

Au Docteure Jolanta Gutkowska Directrice de mon mémoire je vous dis mes sincères remerciements pour m’avoir accepté dans votre laboratoire et pour avoir mis à ma disposition les moyens requis pour l’aboutissement de ce travail. Au delà des relations académiques qui nous lient, nous étudiants de votre laboratoire jouissons d’une sollicitude légendaire de votre part. Je vous sais gré.

Au Docteur Marek Jankowski co-directeur de ce travail, pour l’excellente pédagogie avec laquelle vous nous donnez des explications et des instructions on ne peut plus claires.

Au Docteur Julie L. Lavoie pour votre permanente disponibilité à répondre à nos questions, à nous aider et pour votre immense contribution pour l’amélioration de la qualité de ce travail. Recevez ma profonde gratitude.

Aux membres de mon jury pour avoir accepté la proposition d’être membre et pour le temps que vous consacrerez à mon évaluation en dépit de vos multiples occupations. Je vous dis merci.

A Cathérine Michèle pour ton aide et la dextérité avec laquelle tu as conduit les chirurgies de préparation de mes animaux expérimentaux; sincères remerciements.

Aux Docteurs Wang Danghoa et Ahmed Menahouar pour vos efforts à nous transmettre les bonnes pratiques et techniques de laboratoire malgré vos propres occupations quotidiennes; recevez mes profondes reconnaissances.

A tous les amis et particulièrement à ceux de notre laboratoire: Docteurs Bogdan et Eric, Christophe, Araceli et Dominique pour la franche collaboration.

A ma chère et brave maman Fatima Mamadou Aliou, pour tes prières quotidiennes à mon endroit. Puisse cette œuvre contribuer à la réalisation de tes vœux pour moi et que l'Omnipotent te comble davantage de ses grâces afin que nous, tes fils et filles continuons d'en bénéficier.

À tous les parents et amis qui m'ont soutenu tout au long de ce travail. Recevez où que vous soyez mes profondes gratitude.

Résumé

Introduction: L'ocytocine (OT) était connue pour ses effets lors de la parturition et de la lactation. Depuis quelques années, d'autres rôles de l'OT ont été proposés. Ainsi, la découverte de l'OT et de son récepteur (OTR) dans le cœur a suggéré le rôle fonctionnel de cette hormone dans cet organe. Aujourd'hui, il existe une controverse concernant l'implication de l'OT dans la régulation de la pression artérielle (PA). Des études additionnelles sont donc requises pour préciser le rôle de l'OT dans le contrôle de la PA. C'est dans ce cadre que se situe la présente étude.

Méthodes: Deux types d'expériences ont été faites: Une pour l'étude des paramètres métaboliques et l'autre pour les paramètres cardiovasculaires. Pour la première, l'OT (0.04 mg/kg) a été testée pour son effet métabolique. Les rats SD sont injectés avec l'OT et immédiatement placés dans des cages métaboliques individuelles et adaptées pour recueillir les urines. Les urines recueillies sur 3 heures nous ont permis de mesurer la diurèse, la natriurèse et la kaliurèse chez les rats. Pour le 2ème type, des rats spontanément hypertendus (SHR) et des Sprague-Dawley (SD) ont subi une chirurgie pour l'implantation de la sonde de télémétrie. Après 10 jours de récupération, nous avons commencé l'expérience qui s'est déroulée en 2 séries: la série des injections intraveineuses (i.v.) (0.04, 0.08, 0.1, 0.2 et 0.4 mg/kg en une seule injection) et la série des injections sous-cutanées (s.c.) (0.5 et 1 mg/kg/jour pendant 5 jours d'injection). La pression artérielle (PA), la fréquence cardiaque (FC) et de l'activité des rats ont été mesurées continuellement pendant toute l'expérience.

Résultats: En i.v. la plus petite dose d'OT (0.04 mg/kg/0.3 ml) utilisée pour les effets rénaux a amené une diurèse significative, montre une tendance de natriurèse et de diminution de kaliurèse. Cette dose et celle d'OT (0.08 mg/kg/0.3 ml) sont sans effets sur la PA mais diminuent la FC des SHR et des SD (seulement les nuits). Pour les doses élevées en i.v. (0.1, 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT), à l'exception de l'effet vasopresseur transitoire observé avec OT 0.4 mg/kg chez SD, l'OT 0.1 et 0.2 mg/kg ont diminué la PA. Les doses (0.2 et 0.4 mg/kg) d'OT ont diminué la PA chez les SHR. Elles ont augmenté la FC en journée aussi bien chez les SD que chez les SHR pendant que 0.1 mg/kg l'a diminuée. Pendant les nuits, c'est seulement la dose de 0.4 mg/kg qui a un effet sur la FC qu'elle diminue aussi bien chez les SD que les SHR.

Les doses de 0.5 et 1 mg/kg injectées en s.c. ont diminué significativement la PA chez les SHR. Mais, chez les SD c'est l'OT à la dose de 1 mg/kg qui a amené une baisse de PA. À l'exception de OT 0.5 mg/kg/jour qui a augmenté la FC et l'activité chez les SHR en journée et ce au cours des injections, l'OT en s.c. a également entraîné une diminution de la FC et de l'activité.

Conclusion: Ces résultats démontrent que l'OT intervient dans la régulation de la PA et la FC et les effets de l'OT dépendent de la souche de rats, de la dose, de la voie d'administration et du moment d'enregistrement des paramètres cardiovasculaires (jour ou nuit). Parlant de dépendance des résultats en fonction des voies d'administration, force est de signaler qu'avec les injections s.c. l'effet hypotenseur de l'OT est puissant et sans équivoque. Cela serait dû au fait que la durée de vie de l'OT est très courte (5 à 10 minutes) quand elle entre dans le sang. Ainsi, contrairement à la voie i.v., l'efficacité de l'OT en s.c.

résulterait de sa libération lente dans le sang et donc toute la quantité administrée en s.c. ne se dégrade pas d'un seul coup.

Mots-clés : Ocytocine, Télémétrie, Cathéter, Diurèse, Natriurèse, Kaliurèse, Pression artérielle, Fréquence cardiaque.

Abstract

Introduction: Oxytocin (OT) is known for its effects during parturition and lactation. In recent years, new roles of OT have been brought to light. Thus, the discovery of OT and its receptors (OTR) in the heart suggest a functional role in the body. Nowadays, the involvement of OT in blood pressure (BP) regulation is still controversial. Additional studies are therefore required to accurately determine the role of OT in the control of BP.

Methods:

Two types of experiments were carried out:

Diuretic effect: conscious male, Sprague-Dawley rats were administered OT intravenously (0.04 mg/kg) and immediately placed in metabolic and individual cage; urine was collected and measured every hour for 3 hours. Urine measurement allowed diuresis, natriuresis and kaliuresis to be determined

Telemetry: telemetry implants and catheters were inserted into the abdominal aorta of spontaneously hypertensive (SHR) and Sprague-Dawley (SD) rats. After 10 days (of necessary recovery), heart rate (HR), BP and animal locomotor activities were measured continuously. The same experiment was done on two batches of rats.

Different doses of OT: 0.04; 0.08; 0.1, 0.2 or 0.4 mg/kg were injected once by intravenous (i.v) route. After each injection, we waited for the normalization of BP and HR before the next dose. Further more, 5 consecutive injections of OT were made (0.5 and 1 mg/kg) subcutaneously (s.c.).

Results: The dose of 0.04 mg/kg of OT administrated for renal effects led to significant diuresis, a tendency in natriuresis and kaliuresis decreased with no effect on BP. That dose

as well as 0.08 mg/kg decreased HR in SHR and SD rats (only in the night). Whereas the highest doses in i.v. (0.1, 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT), except a transient vasopressor effect observed with the OT 0.4 mg/kg in SD rats, OT 0.1 and 0.2 mg/kg decreased BP. OT 0.2 and 0.4 mg/kg decreased BP in SHR but increased HR during the days in both strains. The dose of 0.4 mg/kg led to a decrease of HR in SHR and in SD rats.

The s.c. injections (0.5 and 1 mg/kg) of OT led to a significant decrease in BP in SHR, whereas in SD rats the lowering was only significant with a dose OT 1 mg/kg.

HR significantly decreased in both strain with 1 mg/kg, whereas with 0.5 mg/kg, HR increased in SHR only and during the day.

Conclusion: These results demonstrate that oxytocin acts on blood pressure and heart rate depending on strain, dose and route of administration. It's important to point out that with s.c. injections the hypotensive effect of OT is powerful and unequivocal. This is probably because OT administered s.c. is slowly released into the bloodstream. Therefore the entire amount administered s.c. does not degrade at once and leads to the effectiveness of s.c. results.

Keywords : Oxytocin, Telemetry, Catheter, Diuresis, Natriuresis, Kaliuresis, Blood pressure, Heart rate.

Table des matières

Dédicace.....	i
Remerciements.....	ii
Résumé.....	iv
Abstract.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations.....	xiv
Chapitre I: introduction.....	1
I.1. Les maladies cardiovasculaires et l'hypertension.....	2
I.2. Causes extrinsèques de l'hypertension.....	4
<i>I.2.1. Le stress.....</i>	<i>4</i>
<i>I.2.2. Facteurs de risques : l'abus de l'alcool, le tabac et la vie sédentaire.....</i>	<i>6</i>
<i>I.2.3. L'obésité et l'exercice.....</i>	<i>8</i>
<i>I.2.4. L'alimentation.....</i>	<i>10</i>
I.3. Causes intrinsèques de l'hypertension.....	11
<i>I.3.1. L'âge.....</i>	<i>11</i>
<i>I.3.2. L'hérédité.....</i>	<i>13</i>
<i>I.3.3. Le système nerveux sympathique et parasympathique.....</i>	<i>15</i>
<i>I.3.4. Les hormones vasoactives.....</i>	<i>16</i>
I.4. Les rats spontanément hypertendus.....	25
I.5. Le rythme nyctéméral.....	26
I.6. L'ocytocine.....	27
<i>I.6.1. Ocytocine et comportements sociaux.....</i>	<i>30</i>
<i>I.6.2. Ocytocine et cardiomyogenèse.....</i>	<i>31</i>
<i>I.6.3. Ocytocine et paramètres cardiovasculaires.....</i>	<i>33</i>
I.7. Hypothèse et objectifs spécifiques.....	38
<i>I.7.1. Hypothèse.....</i>	<i>38</i>
<i>I.7.2.....</i>	<i>38</i>
<i>Objectifs.....</i>	<i>38</i>
Chapitre II: Matériel et méthodes.....	39
II.1. Protocole expérimental.....	40
II.2. Chirurgie pour la mise en place des implants de télémétrie.....	41
II.3. Dispositif expérimental.....	42
II.4. Analyses statistiques.....	45

Chapitre III : Résultats.....	46
III.1 Injection i.v.....	47
<i>III.1.1. Effets rénaux de l'OT.....</i>	<i>47</i>
<i>III.1.2. Effets hémodynamiques de l'OT.....</i>	<i>47</i>
III.2. Injection s.c.....	64
<i>III.2.1 Effets diurnes de l'OT en s.c.....</i>	<i>64</i>
<i>III.2.2 Effets nocturnes de l'OT en s.c.....</i>	<i>68</i>
Chapitre IV : Discussion et conclusion.....	71
VI.1. Discussion.....	72
<i>VI.1.1. Injection i.v.....</i>	<i>73</i>
<i>VI.1.2. Injection s.c.....</i>	<i>79</i>
VI.2. Conclusion et perspectives.....	82
Bibliographie.....	83

Liste des figures

Chapitre I

Figure1: Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	24
Figure 2 : Implant TA11PA-CA	48

Chapitre II

Figure 3: Effets rénaux d'une injection unique de 0,04 mg/kg d'OT chez les rats SD	51
Figure 4: Variations diurnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD et les SHR suite à une injection i.v. de 0.04 mg/kg/0.3ml de salin	52
Figure 5: Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD et les SHR suite à une injection i.v. de 0.04 mg/kg/0.3ml de salin	53
Figure 6: Variations diurnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD et les SHR suite à une injection i.v. de 0.08 mg/kg/0.3ml de salin	54
Figure 7: Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD et les SHR suite à une injection i.v. de 0.08 mg/kg/0.3ml de salin..	56
Figure 8: Effets aigus sur 90 min de l'OT sur la PAM des rats SD et SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'OT 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin	57
Figure 9: Effets aigus sur 90 min de l'OT sur la FC des rats SD et SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'OT 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin	58

- Figure 10: Effets aigus sur 90 min de l'OT sur l'activité des rats SD et SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'OT 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour de Salin..... 59
- Figure 11: Variations diurnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'OT 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 61
- Figure 12: Variations diurnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 62
- Figure 13: Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin..... 64
- Figure 14: Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1, 0.2, et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 65
- Figure 15: Variations diurnes de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à 5 injections consécutives en s.c. (une injection par jour) de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 68
- Figure 16: Variations diurnes de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à 5 injections consécutives en s.c.

(une injection par jour) de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 69

Figure 17: Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à 5 injections consécutives en s.c.

(une injection par jour) de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 71

Figure 18: Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à 5 injections consécutives en s.c.

(une injection par jour) de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin 72

Liste des abréviations

<u>Sigle ou abréviation</u>	<u>Signification</u>
ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
ANG :	Angiotensine
ANP:	Atrial natriuretic peptide
AR:	Acide rétinoïque
ARNm:	Messenger d'acide ribonucléique
AT :	Récepteurs d'angiotensine
BNP:	Peptide natriurétique de type B
°C :	Degré Celsius
CNP:	Peptide natriurétique de type C
dl :	Décilitre
ET:	Récepteurs d'endothéline
FC :	Fréquence cardiaque
Fig. :	Figure
g :	Gramme
GMPc :	Guanosine 3'-5'-monophosphate cyclase
i.v.	Intraveineux
i.p.	Intra-péritonéale
KO :	Knockout

KO-OTR :	Knockout pour le récepteur d'OT
l:	Litre
L-NAME:	L-nitro-arginine methyl ester
µg/kg :	Microgramme par kilogramme
min :	Minute
mg/kg :	Milligramme par kilogramme
M :	Molaire
mm	millimètre
ml :	Millilitre
mm Hg :	Millimètre de mercure
mol :	Mole
ng :	Nano-gramme
nmol :	Nano mole
NO :	Monoxyde d'azote
NMD :	Noyau moteur dorsal
NSC :	Noyau supra-chiasmatisques
NTS:	Noyau du tractus solitarii
OT :	Ocytocine
OTA :	Antagoniste du récepteur de l'ocytocine
OTR :	Récepteur de l'ocytocine
PA :	Pression artérielle
PAM :	Pression artérielle moyenne

pg :	Pico-gramme
PVN	Noyaux para-ventriculaires
RAAS	Système Rénine angiotensine aldostérone
s.c.	Sous-cutané
SD :	Sprague-Dawley
SHR :	Rats spontanément hypertendus
SON :	Noyau supra-optiques
U	Unité
UI :	Unité internationale
VG :	Ventricule gauche
VP :	Vasopressine
V1aR/V2R :	Récepteurs de vasopressine
WKY :	Wistar Kyoto

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I.1. Les maladies cardiovasculaires et l'hypertension

Au Canada, les maladies cardiovasculaires constituent une des principales causes de décès, évaluées à environ 38% de tous les décès (1). La plupart de ces causes sont associées à l'hypertension artérielle. Selon Wright et *al.* (2), plus d'un quart (26.4%) de la population mondiale adulte est hypertendue, et cette proportion devrait atteindre 29.2% en 2025, soit près de 1.6 milliard de sujets hypertendus. Malheureusement, le contrôle de la pression artérielle chez ces patients est loin d'être parfait. Par exemple, dans un vaste sondage réalisé sur les dix provinces du Canada entre 1986 et 1992, 22% des participants avaient leur pression systolique ou diastolique $\geq 140/90$ mm Hg et 42% des sujets ignoraient leur état d'hypertension (1). De plus 16% seulement étaient traités et contrôlés. Dans des conditions normales, tous les systèmes de l'organisme sont en équilibre et différents facteurs de croissance, neurotransmetteurs et facteurs ioniques sont impliqués. C'est ainsi que le système cardiovasculaire est aussi en équilibre et s'autorégule. Mais ce système est fortement affecté par l'excrétion rénale de sodium, le flux liquidien de l'organisme, le système du feed-back négatif de la pression artérielle (PA) dont l'ensemble maintient cette dernière à une valeur contrôlée sur de longues périodes (3). Différentes hormones (angiotensine, aldostérone, vasopressine, adrénaline, acétylcholine, peptides natriurétiques) interviennent aussi dans la répartition équitable du sang dans les organes. Bon nombre de ces hormones interviennent dans l'excrétion rénale d'électrolytes. Depuis longtemps il a été remarqué aussi l'influence de l'ocytocine (OT) dans cette l'excrétion. En effet, les rats hypophysectomisés présentent une rétention aigue de sodium (4) ainsi qu'une baisse de la pression artérielle et du taux de filtration glomérulaire (5). D'ailleurs, des observations récentes impliquent l'OT dans la régulation centrale de l'homéostasie (6), hydrominérale

ainsi que son action périphérique sur les reins et le cœur par le biais de peptide natriurétique auriculaire (ANP) (6). De plus, il a été montré que l'interaction entre l'OT et l'ANP permet de contrôler non seulement l'apport de sel et d'eau par les effets induits sur les récepteurs au sodium et les barorécepteurs, mais aussi pour contrôler la libération d'hormones natriurétiques type B du cerveau (BNP), du cœur (ANP, BNP) et du monoxyde d'azote (NO) (6). Il ressort de ces études que l'OT aurait une action sur le cœur et dans le système vasculaire. La découverte de l'OT et de son récepteur (OTR) dans le cœur des rats (7) ont amené les chercheurs à s'intéresser d'avantage à l'implication de cette hormone dans la régulation des fonctions cardiaques. La fonction de l'OTR dans le cœur a été démontrée par Gutkowska et *al.* (7) en perfusant le cœur isolé de rats avec le tampon de « Krebs Henseleit » additionné de l'OT 10^{-6} M. Ce groupe a montré que l'ajout de 10^{-6} M de l'OT entraînait la libération d'ANP (hormone vasorelaxante) suivie d'une diminution de la fréquence cardiaque (FC). De plus, l'ajout de l'antagoniste de l'OT (OTA) amenait une inhibition dose-dépendante de ces effets. Les résultats de ces études font penser que l'OT agirait dans le système cardiovasculaire en diminuant la pression artérielle. L'OT serait donc un candidat à étudier pour ses effets anti-hypertensifs.

Le présent travail vise à démontrer le rôle anti-hypertensif de l'OT. Pour ce faire, nous avons utilisé des rats spontanément hypertendus et normotendus dont la pression artérielle a été mesurée par radio-télémetrie. Ceux-ci ont été traités avec de l'OT, puis les paramètres cardiovasculaires ont été mesurés avant, pendant et après le traitement.

L'hypertension

Il existe deux types d'hypertension :

- l'hypertension essentielle ou primaire qui est présente dans plus de 95% des cas et qui n'a pas de causes clairement identifiées (8) (9)
- l'hypertension secondaire est présente dans 3-5% des patients souffrant d'hypertension artérielle. Généralement les causes d'hypertension secondaire peuvent être guéries mais toutes ont besoin de traitement spécifique (9).

L'hypertension primaire est la plus fréquente et les mécanismes responsables de l'augmentation de la pression artérielle sont complexes et multifactoriels, dont la perte d'estrogène, le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale, la modification ou le débordement du système rénine-angiotensine et l'activation sympathique (10). Les causes d'hypertension primaire peuvent être regroupées en deux catégories :

- a) les causes extrinsèques associées aux facteurs environnementaux, par exemple la prise de cigarette, le gain excessif de poids, l'excès de sel dans l'alimentation et le stress psychosocial (11) ;
- b) les causes intrinsèques sont quant à elles inhérentes au sujet. On peut citer : l'âge, l'hérédité, le dysfonctionnement nerveux et hormonal (11).

I.2. Causes extrinsèques de l'hypertension

I.2.1. Le stress

Le stress ou son processus adaptatif entraîne des conséquences physiopathologiques au niveau du système cardiovasculaire en particulier sur l'hypertension artérielle (12); mais, cette observation n'a pas encore été clairement prouvée. Il est bien connu que suite à un stress aigu il y a une accélération du rythme cardiaque. Le stress entraîne des élévations tensionnelles transitoires d'origine psychosomatique mais peut également être à l'origine d'élévations tensionnelles plus permanentes quand il est associé à d'autres facteurs de risque (environnementaux, psychologiques ou génétiques) (12). Plusieurs facteurs peuvent être considérés comme stressants, par exemple le manque de sommeil, l'exposition aux bruits et l'anxiété. L'exposition aux bruits la nuit qui conduit au manque de sommeil fait partie des plus importantes causes de cette catégorie (13). C'est dans ce sens que Jarup et *al.* (13) ont rapporté qu'il existe un lien étroit entre les bruits de nuit de l'aéroport et l'hypertension. De plus Hildingh et Baigi (14) ont montré dans une large étude épidémiologique que chez les hypertendus la réduction de bien-être psychologique, des troubles d'anxiété et de sommeil sont significativement plus élevés. L'OT a une action positive dans le processus du stress. En effet, au cours du stress chronique, l'OT est sécrétée et intervient non seulement pour réduire les effets néfastes du stress mais aussi pour diminuer la PA (15). De plus Ondrejckova et *al.* (15) ont dans une de leurs études exposé un groupe de rats à un stress d'immobilisations répétées (120 min/jour) pendant 7 jours et un autre groupe au froid (4°C pendant 28 jours) puis à la combinaison des deux stressés. Ces groupes de rats traités ensuite par voie sous-cutanée à l'OT (0.036 mg/kg) présentent par rapport au contrôle, un taux sanguin élevé d'OT aussi bien pour le stress aigu que chronique et une légère

augmentation d'hormone adrénocorticotropique et de corticostérone sanguins. Selon l'étude, dans ces groupes ayant reçu l'OT, il y a une diminution de PA. Beaucoup d'autres facteurs causent ou aggravent les maladies cardiovasculaires et seraient soit du fait de nos habitudes ou attitudes soit du fait de l'environnement.

I.2.2. Facteurs de risques : l'abus de l'alcool, le tabac et la vie sédentaire

L'association entre le tabagisme chronique et les maladies cardiovasculaires est aujourd'hui bien établie mais les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris (16). Il a été montré que le tabagisme chronique a des effets néfastes sur l'organisme et sur le cœur. A ce sujet, Talukder et *al.* (16) ont dans une étude exposé un modèle adéquat de souris à la fumée. Les souris étaient exposées à la fumée pendant 16 ou 32 semaines (48 min par jour et 5 jours par semaine). Les résultats montrent que les animaux ont perdu du poids et que leur PA est très élevée. De plus le ventricule gauche a augmenté de volume et le ratio du poids du cœur au poids corporel a augmenté. Dans le même ordre d'idée, Varela-Carver et *al.* (17) ont montré dans un modèle expérimental d'occlusion coronarienne et de reperfusion que l'exposition à la fumée entraîne une augmentation de la taille de l'infarctus. Tous ces changements amenés par la fumée de la cigarette dans le système circulatoire sont suivis aussi de variation dans l'activité de l'OT. Ainsi, l'exposition chronique à la fumée du tabac entraînerait chez les rats une diminution des activités hypothalamiques et neurohypophysaires ocytociques (18).

Un autre facteur de risque de l'hypertension est l'abus dans la consommation de l'alcool. La consommation abusive de l'alcool provoque des effets délétères différents d'un individu à l'autre. La consommation exagérée de l'alcool (plus de 90 g par jour et pendant plus de 5 ans) conduit au développement de cardiopathies asymptomatiques (19). Aussi, pour montrer l'effet à long terme de l'éthanol sur la PA, notre laboratoire a investigué sur des rats spontanément hypertendus (SHR) et les Wistar-Kyoto (WKY). Dans cette étude, Guillaume *et al.* (20) ont servi une solution d'éthanol (20% du volume de la boisson) comme boisson aux SHR et aux WKY pendant 32 semaines. Cette administration chronique de l'alcool a entraîné une diminution de l'ARNm de l'ANP (hormone vasorelaxante) dans les ventricules des SHR mais pas chez les WKY. De plus il a été observé une augmentation de la VP, une diminution de l'aldostérone et finalement une augmentation de la PA seulement chez les SHR. Cependant plusieurs études ont montré que la consommation de l'alcool éthylique a des effets bénéfiques pour l'organisme quand c'est en petite ou en quantité modérée (10 à 14 g par jour) (21). Rimm *et al.* (22) ont rapporté que de petites quantités d'alcool éthylique diminuent les événements artéro-thrombotiques incluant les maladies coronariennes et l'ischémie du cœur.

Quant au sédentarisme, il est évident aujourd'hui que les humains sont de plus en plus sédentaires en passant plus de temps devant leur télévision, l'ordinateur et les écrans de jeux. Ces temps passés devant ces écrans sont associés à toutes les causes de mortalité relatives aux maladies cardiovasculaires (23). Dans une large enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition basée sur une cohorte de population, Wijndaele et

al. (24) ont montré que chaque heure passée par jour devant la télévision augmente les risques de mortalité liées aux affections cardiovasculaires.

I.2.3. L'obésité et l'exercice

L'obésité est un problème de santé publique majeur qui touche les adultes et les enfants dans les pays développés et en développement. Cette condition mène souvent au syndrome métabolique, ce qui augmente le risque des maladies cardiovasculaires (25). Démontrant la relation entre l'obésité et l'hypertension, Abdel-Megeid *al.* (26) ont mené une étude sur trois cent douze étudiants (180 femmes et 132 hommes, âge moyen 21.1 ± 2.8 ans) entre 2008-2009. Une évaluation de l'état nutritionnel, des habitudes de santé, et du mode de vie de ces sujets a été faite avant l'étude puis la consommation alimentaire quotidienne et la tension artérielle ont été enregistrées. Enfin l'analyse nutritionnelle a été effectuée pendant toute l'étude. Les auteurs ont observé qu'il y a une corrélation positive entre l'indice de masse corporelle et la PA. Le mécanisme par lequel l'obésité entraîne l'hypertension n'est pas encore bien défini. Une des hypothèses est que l'hypertension liée à l'obésité serait due à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique particulièrement au niveau rénal et des muscles squelettiques (27). Cette implication de l'activité des nerfs sympathiques a été étudiée dans une étude expérimentale par Kassabb et *al.* (28). Ces derniers ont montré chez les chiens dont les reins ont été bilatéralement dénervés et chez les contrôles qu'après 5 semaines de régime riche en gras les deux groupes ont un gain de poids comparable par contre le groupe qui a ses nerfs rénaux intacts présentait une

augmentation de PA et une diminution de l'excrétion rénale du sodium. L'activité du système rénine angiotensine aldostérone (RAAS) intervient également dans la relation entre l'obésité et l'hypertension. Shatat et *al.* (29) l'ont rapporté en procédant à la mensuration d'adolescents, obèses diabétiques ou de poids normal, et en mesurant l'activité de leur RAAS puis la PA ambulatoire sur 24 heures. Ils ont observé que les sujets qui avaient une activité du RAAS élevée étaient obèses. À cet égard l'OT mérite d'être examinée. Takayanagi et *al.* (30) ont examiné le rôle de l'OT dans l'obésité. Ils ont investigué dans des souris knockout pour le récepteur de l'OT (KO-OTR) nourries *ad libitum*. Les évaluations de consommation alimentaire, des coupes histologiques et les prises de poids ont permis aux chercheurs d'observer que les KO-OTR sont devenues obèses et ont augmenté leur masse de gras abdominal et leurs triglycérides plasmatiques à l'âge adulte alors que la ration alimentaire n'avait pas varié par rapport aux animaux normaux.

Contrairement au sédentarisme, l'exercice physique est cité comme contribuant au bien-être puisqu'il joue un rôle important sur les paramètres hémodynamiques. Martins et *al.* (31) ont observé que l'exercice avait un effet hypotenseur chez le rat. Chez l'humain, de nombreuses données expérimentales, cliniques et épidémiologiques permettent aujourd'hui de bien comprendre le lien entre la santé et l'activité physique. Les personnes qui pratiquent régulièrement, même à faible intensité, des activités physiques de type aérobie sont beaucoup moins à risques de souffrir de problèmes de santé tels que les maladies cardiovasculaires (32). Pour montrer l'importance de l'exercice dans l'amélioration des fonctions cardiovasculaires, Zamo et *al.* (33) ont soumis de jeunes et adultes SHR à 5

séances de natation par semaine pendant 8 semaines. Les auteurs ont rapporté que les SHR entraînés ont tous vu leur pression systolique et leur PA moyenne (PAM) diminuées. Parallèlement, ils ont aussi observé une diminution de l'expression de l'angiotensinogène et donc celle du système RAAS. De plus, Kirwan et *al.* (34) ont démontré les effets cardiovasculaires centraux et périphériques de l'entraînement physique chez les femmes post-ménopausées atteintes d'une affection cardiovasculaire. Ces ont été soumises à une heure de marche par jour (5 jours par semaine) jusqu'à 75 à 80% de la valeur du pic de consommation en oxygène mesurée avant l'entraînement. Les mesures des paramètres cardiaques à 12 et à 26 semaines (fin du protocole) montrent que l'entraînement physique chez ces femmes a amélioré la fonction cardiaque.

I.2.4. L'alimentation

Les aliments peuvent constituer un facteur de risque important dans l'hypertension. L'excès d'apport quotidien de sel diminue la vasodilatation et augmente la vasoconstriction et il en résulte une hypertension (35). Jelakovic et *al.* (36), basé sur leurs résultats, propose que la réduction de la consommation de sel dans l'alimentation devrait être considérée comme une des mesures principales de prévention de l'hypertension primaire. Afin d'évaluer les effets du sodium dans les problèmes cardiovasculaires, Susic et *al.* (37) ont nourri quatre groupes de rats SHR (4 semaines d'âge) avec des diètes à taux variable en sel dont deux groupes traités au losartan (un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II de type I). Il résulte de cette expérience que les rats qui ont reçu les aliments à taux élevé en sel et non traités au

losartan ont la pression systolique élevée (193 ± 1 mm Hg contre 180 ± 2 mm Hg pour les contrôles) et une augmentation de l'excrétion urinaire en protéine (64 ± 13 contre 27 ± 4 mg/jour pour les contrôles). Selon cette étude les régimes à taux élevé en sel ont augmenté l'activité du RAAS qui amène des dommages rénaux et entraîne des problèmes cardiovasculaires. Il a été suggéré de consommer des aliments riches en potassium puisqu'ils sont considérés comme des adversaires du sodium et hypotenseurs (38). En effet, Bussemaker et *al.* (38) ont bien démontré que des niveaux élevés de potassium sanguin augmente la vasodilatation et favorise l'activation de NO et donc diminue la PA.

I.3. Causes intrinsèques de l'hypertension

I.3.1. L'âge

Il est une évidence aujourd'hui et beaucoup de spécialistes en santé cardiovasculaire pensent que l'âge est associé au changement de la structure des vaisseaux. Ce changement de structure des artères ainsi que la perte de leur élasticité entraînent leur rigidité (39). Le vieillissement du sujet se ferait parallèlement au vieillissement des artères (artériosclérose) et est à l'origine d'une augmentation des risques cardiovasculaires (40). Madhuri et *al.* (40) ont évalué ceci dans une étude sur 60 sujets sains (âgé entre 20 et 85 ans) et dans laquelle ils ont mesuré la structure de la carotide en utilisant la technique d'imagerie à ultrason. Les résultats de cette étude montre qu'il existe une relation entre le vieillissement et les changements structuraux de l'épaisseur de l'intima et de la média des artères; cela serait à la base de l'athérosclérose. Lakatta et *al.* (41) ont menée aussi une étude dans ce sens en

montrant que la vitesse de remplissage diastolique du ventricule gauche diminue avec le vieillissement. Pour y arriver, ils ont soumis 2 groupes de sujets (un groupe âgé de 22 ans et l'autre de 82 ans en moyenne) à un exercice sur vélo en fixant leur consommation maximale d'oxygène à 50.5 ± 5 contre 32.6 ± 7 ml/kg/min pour les plus âgés. Il a ainsi été découvert que la vitesse de remplissage diastolique du ventricule gauche diminue et cela serait lié à l'âge et à la diminution de l'activité beta-adrénergique. En effet les chercheurs l'ont montré par le fait que le blocage significatif de récepteur bêta entraînait une diminution du ventricule gauche observable seulement chez les jeunes sujets et puis la réduction de la FC au cours de l'entraînement suite au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques et ce de façon plus importante chez les jeunes que chez les sujets âgés. Certaines études ont montré qu'il existerait une corrélation entre l'âge et l'OT (42). Entre autre, Parker et *al.* (42) ont montré qu'il existe une relation entre le niveau d'OT dans le liquide céphalo-rachidien et l'âge. Ils ont mesuré par dosage radio-immunologique les niveaux sanguins d'OT et de cortisol ainsi que d'OT dans le liquide céphalo-rachidien dans des singes femelles adultes (âge : 7 à 26 ans) et des jeunes femelles (âge : 38-134 jours). Les auteurs ont ainsi rapporté que la quantité d'ocytocine dans le liquide céphalo-rachidien corrèle positivement avec les femelles adultes âgées qu'avec les jeunes femelles adultes puisque chez ces derniers le niveau d'OT du liquide céphalo-rachidien est bas. Ceci pourrait être considéré selon cette étude comme un bio-marqueur du vieillissement sur les changements du système nerveux central au cours de la vie. Aussi, Keck et *al.* (43) ont investigué l'impact de l'évolution de l'âge sur la libération périphérique et intracérébrale de

l'OT chez les rats WKY stressés ou non. C'est ainsi que par micro-dialyse et dosage sanguin, les auteurs ont démontré que la sécrétion neuro-hypophysaire de l'OT est plus élevée chez les rats âgés que chez les jeunes rats en condition basale et que cette différence disparaît quand on soumet les rats à la nage forcée.

I.3.2. L'hérédité

L'hypertension génétique comme son nom l'indique est liée à l'interaction entre les gènes ou l'interaction entre les gènes et l'environnement. Bien que la physiopathologie de la génétique de l'hypertension essentielle n'ait pas été clairement démontrée, il est aujourd'hui indubitable que les gènes interviennent dans la variation de la PA. On considère que plus de 30 à 50% de la variabilité de la PA dans le cas de l'hypertension essentielle chez les humains ont une influence génétique (44). En effet, c'est depuis les travaux de Pickering (45) que l'hypertension est considérée comme ayant une origine génétique puisqu'il avait montré à partir de ses études sur les familles hypertendues que la variation d'un ou de plusieurs gènes pouvait être responsable de l'augmentation de la PA. Étudiant l'hérédité de l'hypertension, Cruz-Coke (46) a rapporté qu'il serait presque impossible de comprendre l'étiologie de l'hypertension sans considérer l'héritage du patrimoine génétique. Ces auteurs ont observé par des études épidémiologiques que le développement d'une PA élevée dépend largement de l'interaction de différents types de gènes (plusieurs gènes, gènes polymorphes et gènes idiomorphes) et de l'influence de facteurs environnementaux (gain de poids, excès de consommation de sel et le stress

psychosocial). Des observations épidémiologiques montrent que le développement de l'hypertension au sein de la population dépendrait des interactions entre différents types de gènes et les facteurs environnementaux (47). L'influence génétique de la PA a été davantage démontrée par les études intrafamiliales. Ainsi Feinleib et *al.* (48) ont investigué sur des jumeaux monozygotes (jumeaux identiques dont le patrimoine génétique est le même) et des jumeaux dizygotes (jumeaux fraternels qui sont issus de deux ovocytes fertilisés) puis ont trouvé qu'il y a une influence génétique de la PA dans un groupe familial (48). De plus, une autre étude a montré que les PA intrafamiliales se ressemblent plus que celles interfamiliales (49) preuve que les gènes interviendraient dans les variations de PA. Certaines hormones dont l'ocytocine interviendraient dans la variation génétique de la pression (50). Une étude pour l'identification des gènes qui interviennent dans la variation circadienne de la PA, avait fait remarquer qu'au nombre des 212 gènes identifiés se trouvait celui l'OT reconnu comme régulateur de PA (50).

La mise au point de modèles animaux hypertendus a beaucoup contribué aux études sur l'hypertension. Un des modèles qui a connu du succès et qui est largement utilisé aujourd'hui est celui des SHR développés par Okamoto et *al.* (51). Ces derniers ont développé les SHR en croisant des rats consanguins WKY mâles ayant une PA élevée avec des femelles dont la PA était modérément élevée.

I.3.3. Le système nerveux sympathique et parasympathique

La description actuelle du système nerveux sympathique et parasympathique est due aux travaux de Adrian et Bronk (52) qui ont rapporté en 1932 que les décharges sous forme d'ondes se produisaient de façon synchrone des nerfs sympathiques et parasympathiques. Selon la description de ces auteurs les décharges se produiraient suivant un rythme élevé correspondant à chaque cycle cardiaque ce qui fait penser à une implication du système sympathique et parasympathique dans le contrôle du cœur et du système cardiovasculaire. Plus tard, l'implication de ces systèmes a été davantage élucidée. Les systèmes sympathique et parasympathique ont des actions antagonistes sur le cœur (53). Henning et *al.* (53) l'ont si bien montré dans leur étude sur l'effet de la stimulation des nerfs sympathiques et parasympathiques sur le cœur ainsi que sur la contraction et la relaxation du ventricule gauche. En effet, ces auteurs ont investigué sur 16 chiens anesthésiés dont le rythme cardiaque est réglé de façon constante à 120 battements/min et ont trouvé qu'une stimulation du nerf sympathique entraîne une augmentation de la pression ventriculaire et qu'une stimulation du nerf vague la diminution. Ces actions du nerf vague et sympathique font penser logiquement que la dysfonction d'un parmi eux aura des effets négatifs sur le cœur. Hautamäki et *al.* (54) ont dans une étude fait différentes mesures : des activités du nerf sympathique, du nerf vague, de la PA, de la FC et de la variabilité de la FC sur 150 femmes qui venaient d'être ménopausées et qui ont des bouffées de chaleurs variables. Cette étude a amené les chercheurs à rapporter que les bouffées de chaleur sont dues à une augmentation de l'activité du nerf sympathique dans les réponses cardiovasculaires

autonomes et ceci aurait un impact négatif important sur la santé cardiovasculaire des femmes ménopausées avec bouffées de chaleur. L'OT module les activités du système nerveux autonome en exerçant des effets directs sur les fibres pré-ganglions sympathiques (55) (56) et sur les nerfs parasympathiques (57). Aussi, a-t-il été démontré par notre laboratoire, les mécanismes impliqués dans les effets inotropiques (modification de la contraction) et chronotropiques négatifs (diminution du rythme) de l'OT dans l'oreillette droite isolée du chien (58). Par cette étude, Mukaddam-Daher *et al.* (58) ont montré que la perfusion de l'oreillette isolée à partir de l'artère du nœud sinusal avec l'OT (10^{-6} mol/l (8 ml/min) au delà de 5 min) diminue aussi bien le rythme des battements (-14.7 ± 4.9 % du niveau de base) que la force de contraction (-52.4 ± 9.1 % du niveau de base). Les effets observés disparaissent totalement lorsque l'OT est co-perfusée avec l'OTA, l'inhibiteur de molécule donnant naissance au monoxyde d'azote (L-Nitro-Arginine Méthy Ester (L-NAME) : 10^{-6} mol/l), du tetrodotoxin ($5 \cdot 10^{-8}$ mol/l), de l'atropine (10^{-6} mol/l) mais pas avec hexamethonium (10^{-6} mol/l). Cela a fait dire aux chercheurs que les effets d'OT sont dus aux neurones post-ganglionnaires locaux par le biais de l'OTR et du NO intrinsèques.

I.3.4. Les hormones vasoactives

Le système cardiovasculaire est dans un permanent état d'équilibre et est contrôlé par les ions potassiques du muscle lisse, le tonus myogénique et le système hormonal : acétylcholine à travers la voie de signalisation du NO (59). Les cellules endothéliales vasculaires ont été montrées de jouer un important rôle dans l'ajustement du tonus

vasculaire, la variation d'agents vasoactifs local ou circulant et les facteurs mécaniques. Plusieurs agents vasoactifs peuvent être cités dont ceux du RAAS qui est un régulateur important de la fonction cardiovasculaire et rénale (60), la bradykinine (61), l'endothéline, la vasopressine, l'adénosine, les prostanoides et le NO (62).

I.3.4.1. Système rénine-angiotensine-aldostérone

Considéré comme un des plus importants du groupe des vasoactifs, le RAAS (Fig. 1.) joue un rôle important dans la régulation de la PA et toute variation de cette dernière entraîne une modulation de la sécrétion de la rénine par les cellules myoépithéliales lisses de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire (63). La variation du niveau de rénine sanguine entraîne la variation de l'angiotensinogène : une protéine produite par le foie et transformée en angiotensine I (ANG I) par la rénine (63). L'ANG I à son tour fait varier le niveau d'ANG II qui est le produit de la transformation d'ANG I par une carboxypeptidase (l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)) (63) (61). L'ANG II élève la PA par ses effets vasoconstricteurs direct et à court terme dans l'artère rénale (voire Braun- Menéndez et *al.*, 1946) (64).

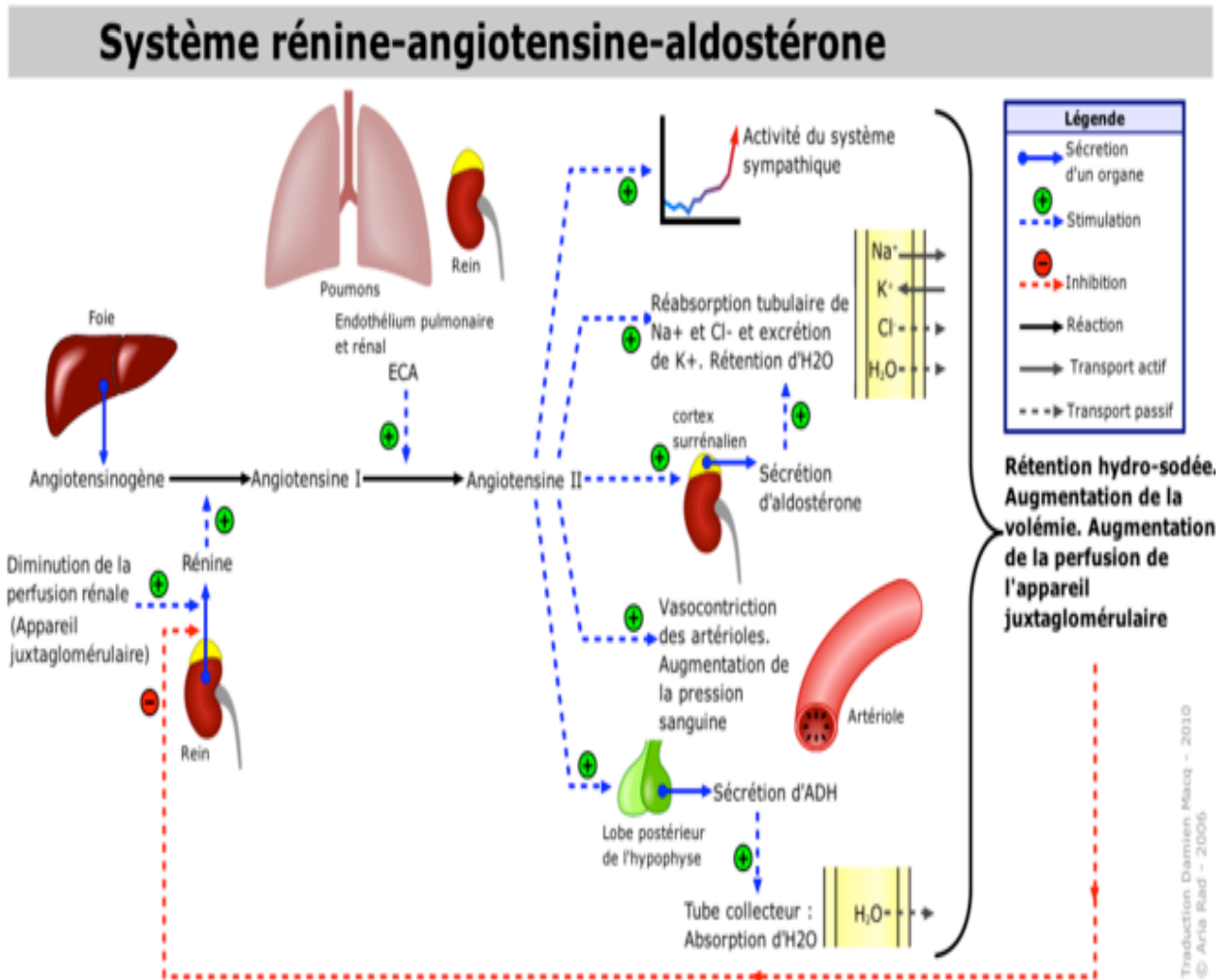


Fig. 1. Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone

Tiré de: http://fr.wikipedia.org/wiki/Système_rénine-angiotensine-aldostérone

L'ANG II exercerait ses actions hypertenseurs en se liant principalement à son récepteur AT1 (65). Les effets de l'ANG II pourraient également être observés en absence de ses récepteurs (61). Cela a été montré par Guimarães et *al.* dans une étude sur les hamsters chinois. Dans cette étude où les cellules ovariennes ont été transfectées avec un vecteur qui exprime l'ACE, il a été observé qu'en absence de son récepteur, l'ANG II est capable de se lier avec une forte affinité à l'ACE et entrainer une activation des voies de signalisation d'inositol 1, 4, 5-trisphosphate et du calcium. De plus l'utilisation de l'inhibiteur de l'ACE bloque l'activation de ces voies de signalisation. Une autre hormone importante du RAAS est l'aldostérone. Cette hormone a été pour la première fois isolée par Simpson et *al.* (66) et elle est synthétisée dans la zone glomérulée du cortex surrénalien à partir du cholestérol (66). La sécrétion est régulée par le RAAS et elle joue un rôle important dans l'équilibre hydrominéral et dans la régulation de la PA (67). L'aldostérone intervient dans le RAAS en faisant varier le niveau d'ANG (68). En effet, Sugiyama et *al.* ont montré en examinant des cultures cellulaires endothéliales provenant de rats Sprague-Dawley (SD) que, l'aldostérone augmente l'ARNm de l'enzyme de conversion de l'ANG de même que son activité enzymatique. Ils ont de plus ajouté que ces effets étaient inhibés par l'antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, et donc l'action de l'aldostérone sur l'ANG passerait par ces récepteurs.

L'OT est suggérée d'influencer le RAAS. Rasmussen et *al.* (69) ont rapporté chez des sujets recevant des régimes alimentaires à taux variable en sel pendant 4 jours, que

l'infusion d'OT entraînait une diminution de la rénine dans le sang, de l'ANG II, de l'aldostérone et de l'excrétion rénale de métabolites de NO.

I.3.4.2. L'endothéline

L'endothéline, peptide vasoactif sécrété par les cellules endothéliales, est une famille de 3 peptides: endothéline I, II, et III (70) qui sont initialement inactives mais qui deviennent actives sous l'action des enzymes de conversion d'endothéline et d'autres enzymes (71) (72). Ces peptides agissent par le biais de leurs récepteurs, ET-A et ET-B, qui font partie de la grande famille des récepteurs couplés à la protéine G (73) (74). La liaison de l'endothéline à l'un de ces récepteurs active la protéine G couplée à la phospholipase C. Cette dernière hydrolyse les phospholipides de la membrane ce qui amène la formation d'inositol triphosphate et du 1-2 diacylglycérol (74). Ces 2 voies entraînent une augmentation du calcium intracellulaire ce qui conduit à la contraction des muscles lisses et donc à une vasoconstriction (74). Par ailleurs, il a été montré *in vitro* que l'endothéline I induit l'hypertrophie des cardiomyocytes isolés en culture (75) (76). En effet, Hunter et *al.* (75) l'ont démontré en travaillant sur des cultures de cardiomyocytes ventriculaires de rats nouveau-nés qu'ils ont faites en présence d'endothéline I puis prétraitées ou non avec le donneur de NO (S-nitroso-n-acétylpenicillamine) ou le Guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ils ont rapporté que l'endothéline entraîne l'hypertrophie des cardiomyocytes puisque les cellules prétraitées avec le donneur de NO et le GMPc ne présentent pas cet état. Notre laboratoire a récemment montré que l'OT inhibe les effets hypertrophiques

induits par l'endothéline I dans les cardiomyocytes isolés des rats nouveau-nés et des adultes (Gutkowska J. *et al.* Résultats non publiés).

I.3.4.3. Vasopressine

La vasopressine (VP) est une hormone peptidique dont le site principal de synthèse se trouve dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus (77). Après sa synthèse, cette hormone est stockée dans la partie postérieure de la glande pituitaire d'où elle est libérée (78). Suite à la détection d'une augmentation de l'osmolarité sanguine par les osmorécepteurs, la VP est libérée dans la circulation (78), ce qui entraîne une activation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) via le récepteur V2 de la VP au niveau des reins (79). Il en résulte une augmentation de la réabsorption de l'eau. Deux autres récepteurs sont également ciblés pour la VP, le V1 et V3, mais leurs effets physiologiques ne sont observés qu'en cas d'une concentration plasmatique très élevée de VP ce qui conduit à une modification de l'activité des phospholipases (78). En dehors de ses effets de régulation de l'équilibre hydrique, la VP a été suggérée de jouer beaucoup d'autres rôles. Ainsi, la VP peut via ses récepteurs V1 présents dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux entraîner leur vasoconstriction (80). Landry *et al.* (80) ont montré l'influence de la VP chez les patients ayant le choc d'hypotension dû à une vasodilatation systémique. Dans cette étude, les chercheurs ont administré 0.04 U/min de VP à 10 patients. Il a été rapporté que la VP a élevé la PA (systolique/diastolique) de 92/52 à 146/66 mm Hg. Selon cette étude l'augmentation de la pression serait due à une vasoconstriction périphérique.

Dans certains cas la VP peut avoir des fonctions opposées à celle de l'OT probablement parce que chacune de ces hormones a la capacité d'agir comme antagoniste sur les récepteurs de l'autre (81-83).

I.3.4.4. Peptides natriurétiques

L'importance des peptides natriurétiques est née des observations faites par de Bold et *al.* (84) quand lui et ses collaborateurs ont administré des extraits du tissu des oreillettes à des rats et ont constaté l'apparition de natriurèse et de diurèse chez ces derniers; la substance biologiquement active dans ces extraits est une hormone appelée ANP. Plus tard, d'autres hormones de la famille de l'ANP ont été isolées et regroupent les peptides natriurétiques de type B (BNP) et de type C (CNP). Beaucoup d'études ont été faites pour montrer l'importance et le rôle de ces hormones dans l'organisme. Ainsi Maack et *al.* (85) en administrant l'auriculine (peptide natriurétique) à 5 chiens en i.v. ont observé une diminution de la PA de 134 ± 5 à 122 ± 4 mm Hg, une augmentation soutenue et réversible du taux de filtration glomérulaire (25.5 ± 2.7 à 32.4 ± 4.1 ml par minute et par rein), la natriurèse (38 ± 0.6 à 187 ± 35 microéquivalent par min par rein), la kaliurèse (14.8 ± 1.6 à 35.7 ± 6.3 microéquivalent par min par rein) et la diurèse (0.21 ± 0.03 à 1.06 ± 0.14 ml par min et par rein). De plus il a été observé que l'auriculine diminue de façon réversible l'activité de la rénine plasmatique (11.6 ± 2.3 à 3.6 ± 1.2 ng/ml par heure), le taux de sécrétion de la rénine (895 ± 313 à 255 ± 28 ng par heure par min), et le niveau plasmatique d'aldostérone (8.4 ± 1.6 à 3.6 ± 0.7 ng/dl) (85).

Aussi, il a été rapporté par Gutkowska et al. (7) que la perfusion du cœur isolé de rat avec le tampon « Krebs-Henseleit » contenant 10^{-6} M d'OT entraîne la sécrétion de l'ANP dans le cœur et cette hormone à son tour diminue la force de contraction du cœur ce qui est réversible avec la perfusion de l'OTA. Toutes ces observations démontrent l'importance des peptides natriurétiques auriculaires dans la régulation du cœur, de la PA et de l'équilibre hydrique de l'organisme.

Isolé pour la première fois à partir du cerveau de porc, le BNP a des effets diurétiques, natriurétiques et hypotenseurs (86). La découverte et l'isolation de cette hormone du cœur (87) a incité les chercheurs à investiguer sur le rôle qu'elle joue dans cet organe. C'est ainsi que pour montrer l'importance des peptides natriurétiques dans le cœur, Tsutamoto et al. (88) ont administré par voie intraveineuse (i.v.) de façon aigue un digitalique (produit utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque) (deslanoside: 0.01 mg/kg) à 13 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. L'observation des facteurs hémodynamiques et neuro-hormonaux après une heure montre une diminution de l'activité plasmatique de la rénine, de l'ANG II, de l'aldostérone, de la norépinephrine, de la pression des capillaires pulmonaires et une augmentation de l'ANP (217 ± 47 contre 281 ± 70 pg/ml), du BNP (628 ± 116 contre 689 ± 132 pg/ml) ainsi que de GMPc avec ce traitement. Cela montre que le « digitalis » exerce aussi une action sur la libération des peptides natriurétiques du cœur qui à leur tour agissent sur le système hémodynamique. De plus le BNP s'oppose à la prolifération des fibroblastes cardiaques et la production des matrices extracellulaires en inhibant le système rénine-angiotensine et l'endothéline (89).

Tout comme le BNP, le CNP a aussi été isolé à l'origine dans le cerveau du porc (90). Mais, plus tard, il a été montré une large distribution de ce peptide dans le système nerveux central, les cellules endothéliales, la partie inférieure du tractus gastro-intestinal et les reins (91) (92) (93). Le CNP intervient dans la régulation du mouvement d'eau et d'électrolytes à travers la barrière hémato-encéphalique (94). Ce peptide intervient aussi dans la régulation de la PA. Cela a été montré par Bjennig et *al.* (95) dans une étude chez le chien de mer et où la première artère branchiale, l'artère cœliaque et une branche de la veine splénique ont été canulées. L'administration du CNP par ces canules entraîne la diminution dose dépendante de la PA.

L'OT joue un rôle clé dans la libération de l'ANP dans le cœur. En effet, il a été rapporté que l'OT induit la libération de l'ANP dans le système cardiovasculaire (7). Plus tôt Antunes-Rodrigues et *al.* (96) ont montré que suite à une injection i.v. ou intra-péritonéale (i.p.) d'OT aux rats WKY, il y a une augmentation du taux plasmatique d'ANP, une excrétion du sodium et une diminution de sécrétion urinaire du potassium et tout cela conduit au rétablissement du volume sanguin au niveau normal.

Au nombre des vasorelaxants il y a le NO. Il est un important messenger moléculaire impliqué dans plusieurs processus pathologiques et physiologiques (97). Le NO joue un rôle important dans le tonus des vaisseaux sanguins et la PA (98); une étude réalisée par Aisaka et *al.* (99) a abouti à des suggestions concordantes suite à une administration de L-NAME (0.1-10 mg/kg, un bolus en i.v.: produit qui inhibe de façon sélective la synthèse du NO provenant de la L-arginine) à des cobayes. Les auteurs ont observé une augmentation

dose dépendante de la PA qui est évitée ou rétablie par une injection i.v. de L-arginine. Ils ont donc rapporté que le NO joue un rôle important dans l'homéostasie de la PA.

Il a été démontré que l'OT peut induire la libération du NO dans le cœur (58) ce qui a permis d'établir l'une des fonctionnalités du système OT et OTR dans cet organe (100).

I.4. Les rats spontanément hypertendus

Les rats SHR constituent la meilleure souche qui caractérise bien l'hypertension génétique et sont largement utilisés comme modèle animal pour l'hypertension essentielle (101) (102). L'identification des gènes responsables de l'hypertension chez les SHR a conduit à l'étude des gènes orthologues chez les humains dans les maladies cardiovasculaires et à la découverte de cibles pour les interventions pharmaceutiques (103). Chez les SHR, il a été détecté aussi une augmentation de l'activité du RAAS cérébral et une hyperactivité du récepteur muscarinique qui participerait au développement et au maintien de l'hypertension (104). De plus, ce modèle hypertendu présente une hypertrophie progressive du myocarde, de la fibrose, une dysfonction du ventricule gauche (VG), de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension persistante qui commence autour de 2 mois d'âge (105). Il a été proposé que l'OT serait impliquée dans tous ces processus puisqu'il a été remarqué qu'il y avait une diminution de son expression dans l'hypothalamus chez les SHR (31) (106). Récemment, notre laboratoire a fait une mise à jour des connaissances sur les effets néfastes de l'OTA chez les SHR ovariectomisés. Ce traitement a conduit à une aggravation des dommages sur

le VG et une augmentation de la fibrose (107). Cela montre que le système OT-OTR serait impliqué dans l'atténuation ou la stabilisation de ces effets.

I.5. Le rythme nycthéméral

Plusieurs fonctions cardiaques incluant la PA et la FC montrent des variations suivant le rythme circadien (108). Mais le processus par lequel la PA et la FC sont influencées est peu clair. Janssen et *al.* (109) ont montré dans une étude que les 24 heures de rythmicités circadiennes des fonctions cardiovasculaires étaient contrôlées par les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) qui sont les centres du rythme circadien (110). Ces auteurs ont créé des lésions au niveau des NSC des rats puis les ont soumis à des enregistrements informatisés de la PA et de FC pendant 24 heures. Des suites de ces enregistrements il a été observé que les rythmicités circadiennes de PA et de FC sont supprimées chez les rats dont les NSC ont été lésés.

Il a été montré que la PA la plus élevée est souvent mesurée le matin lorsque les individus se lèvent (111). Au cours de la journée, la PA varie en fonction des activités physiques et des stressés psychologiques; par contre pendant la nuit, au coucher, la pression diminue de 10 à 20 % (112). Dans une enquête réalisée sur les américains d'origine européenne et ceux d'origine africaine, Wang et *al.* (113) ont rapporté une diminution nocturne et substantielle de PA qui selon l'étude serait d'origine génétique. Cela a été confirmé par les travaux de Marques et *al.* (50). Ces derniers ont pu identifier 212 gènes à l'issue d'une étude génétique menée sur les tissus d'hypothalamus de souris hypertendues et normotendues qui, seraient

responsables des variations circadiennes de PA. Selon une étude de Burnier (111), les facteurs hormonaux tels que les stéroïdes, l'aldostérone, la rénine et l'angiotensine (ANG) II subissent aussi les mêmes variations nyctémérales. Ces variations circadiennes plasmatiques de ces hormones et de neurotransmetteurs adrénergiques appuieraient l'idée selon laquelle l'augmentation matinale de la PA serait d'origine nerveuse et dépendrait de l'activation du système nerveux sympathique (11). Ce dernier constituerait donc une autre cause intrinsèque de variation de la PA. Le rôle de l'OT n'est pas bien connu dans ce processus de variations circadiennes quoique quelques résultats suggèrent que la lumière et le rythme circadien régulent le niveau de l'OT. Pour montrer la variation de l'OT avec le rythme circadien Kalsbeek et *al.* (114) ont étudié les variations diurnes subies par l'OT et la vasopressine (VP) dans le NSC, les noyaux para-ventriculaires (PVN) et supra-optiques (SON). A travers cette étude, les auteurs ont remarqué que la libération et la variation d'OT et de VP est fonction du rythme circadien mais le niveau de libération est plus bas avec l'OT qu'avec la VP qui est fortement libérée à midi et faiblement libérée autour de minuit.

I.6. L'ocytocine

L'étude de l'OT date de plus d'un siècle quand Oliver & Schäfer (115) ont rapporté l'existence d'un produit provenant de la partie postérieure de l'hypophyse qui, administré en i.v. aux animaux anesthésiés entraînait une augmentation de la PA. L'activité de cet extrait de l'hypophyse a été précisée plus tard par Ott & Scott dans Wathes (116) qui ont montré, en l'administrant à des chèvres, que ce dernier entraînait l'éjection du lait.

L'isolation de l'OT, sa synthèse, et la caractérisation de sa structure composée de 9 acides aminés furent déterminées par Du Vigneaud (117). Synthétisée dans les noyaux paraventriculaires et supra-optiques de l'hypothalamus, l'OT est ensuite transportée pour être stockée dans la partie postérieure de la glande pituitaire (118). De là, elle est libérée pour agir sur les organes cibles. Pendant longtemps l'OT a été considérée comme intervenant seulement au cours de la reproduction chez les femelles. Kamel (119) a rapporté que beaucoup de facteurs sont impliqués dans la parturition chez les mammifères parmi lesquels nous avons les variations du niveau de certaines hormones dont l'OT. Il a été aussi rapporté que peu de temps avant le travail de l'accouchement le myomètre est activé par l'OT (120) (121). Et, cette activation du myomètre se fait suite à la liaison de l'OT à ses récepteurs ce qui entraîne l'activation de la phospholipase, l'augmentation du calcium intracellulaire et la contraction utérine (122). Plus tard, il apparaît dans la littérature que l'OT ne se produit pas que chez la femelle et qu'elle est produite également chez les mâles et y est physiologiquement active (123). Ces auteurs ont montré chez les rats « Nouvelle Zélande » génétiquement hypertendus qu'il existe une présence égale de neurones ocytocinergiques chez les mâles et les femelles. Aussi a-t-il été montré que les mêmes stimuli induisent la sécrétion d'OT chez les mâles et les femelles (124) (125). Frayne et *al.* (126) ont montré l'importance physiologique de l'OT sur la production des spermatozoïdes chez les mâles WKY en se basant sur le fait que les premiers spermatozoïdes sont observables dans leurs testicules au 42^{ème} jour après la naissance et ils arrivent dans l'épididyme au 45^{ème} jour (126). Le groupe a donc administré en s.c. à partir du 40^{ème} jour après la naissance de l'OT,

l'OTA, et du salin comme contrôle à ces rats. L'examen et le comptage des spermatozoïdes au niveau de l'épididyme des rats sacrifiés 2 heures après leur dernière injection (43^{ème}, 44^{ème}, 45^{ème} et 46^{ème} jour après leur naissance) a permis aux chercheurs d'observer une arrivée précoce des spermatozoïdes dans l'épididyme du groupe OT alors qu'elle était retardée jusqu'au 45^{ème} jour dans le groupe OTA. Ainsi, les auteurs ont suggéré que l'OT serait impliquée dans l'arrivée des spermatozoïdes à l'épididyme et donc dans la reproduction chez les mâles. Ces différentes études ont fait tomber l'idée selon laquelle l'OT est une hormone exclusivement féminine. De plus, il a été montré que l'OT n'intervient pas que dans la reproduction. Macbeth et *al.* (127) l'ont rapporté en travaillant sur des souris KO-OTR et en montrant l'importance de l'OT sur le comportement maternel et la progéniture des souris. Pour y arriver, ce groupe a utilisé deux souches de souris KO-OTR : un KO-OTR spécifique pour le prosencéphale et un KO-OTR du corps au complet. Les auteurs ont rapporté un comportement maternel normal dans les deux souches mais par contre une comparaison entre les portées des KO-OTR et celles des souches sauvages montrent une mortalité de 40 % dans la progéniture des KO-OTR contre moins de 10 % pour les animaux normaux. Il résulte de cette étude que l'OT n'intervient pas que dans la reproduction et qu'elle aurait d'autres fonctions physiologiques vitales pour l'organisme. Les voies étaient ainsi ouvertes en vue d'établir d'autres rôles de l'ocytocine.

La découverte de l'OT et de son récepteur dans différentes régions de l'organisme traduit l'implication de cette hormone dans différents systèmes. Jankowski et *al.* (128) ont montré que l'OT et OTR étaient synthétisés dans les 4 compartiments du cœur. Les récepteurs de

l'OT ont été découverts dans différentes régions du cerveau (129, 130), dans les tissus périphériques tels que les glandes mammaires (131) et dans les reins (129, 132). Avec cette découverte de l'OT et OTR dans le cœur (128), les voies étaient ainsi ouvertes pour la recherche concernant l'implication de cette hormone dans la régulation des paramètres cardiovasculaires. Une des plus importantes investigations rapportée est que l'OT provoquerait même la différenciation de différents types de cellules souches embryonnaires en cardiomyocytes (133). L'OT exercerait son action en se liant à son récepteur membranaire spécifique appartenant à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ces récepteurs activeraient les phospholipases C et la production d'inositol 1, 4, 5 tri-phosphate et de diacylglycérol qui en résultent est suivie par la mobilisation du calcium et l'activation de protéine kinase (134). De plus, l'OT a non seulement une structure chimique semblable à celle de la VP (135) mais leurs récepteurs ont aussi une forte similarité (136). La ressemblance de ces 2 hormones fait que l'une peut lier les récepteurs de l'autre et vice versa. Mais, alors que l'OTR a une affinité égale pour l'OT et la VP, le récepteur V1 a une affinité de liaison supérieure avec la VP (30 fois plus) qu'avec l'OT (137).

1.6.1. Ocytocine et comportements sociaux

Plusieurs neuropeptides interviendraient dans le système complexe qu'est le comportement social. L'OT du cerveau produite dans le circuit neuronal joue un rôle essentiel dans l'attachement entre la femelle de mammifère et sa progéniture (138). C'est ainsi que

l'imagerie d'une partie du cerveau des mères à qui on présente les photos de leurs enfants présente une région activée. Cette zone qui représente la grise périaqueducale (139) serait riche en récepteurs d'OT et de VP (140) et la désactivation de leurs récepteurs supprime le comportement maternel (141). Il est maintenant connu que l'OT est sécrétée et intervient dans les comportements sociaux aussi bien chez les animaux (142) que chez les humains (143). Ditzen et *al.* (144) ont montré que l'OT favoriserait des interactions sociales et amoureuses. Leur expérience s'est déroulée sur 47 couples hétérosexuel qui ont mené des discussions conflictuelles suite à une administration intra-nasale d'OT (40 UI) ou d'un placebo comme contrôle (144). Par différents enregistrements, les auteurs ont montré que les couples qui ont reçu l'OT avant la discussion avaient un comportement communicationnel positif. Pareillement, Kosfeld et *al.* (145) ont administré de l'OT ou un placebo en intra-nasal à 194 étudiants qui sont répartis en groupe d'investisseurs et en groupes de dépositaires. Les investisseurs devaient aller confier l'argent aux dépositaires 50 min après les administrations intra-nasales. Il ressort de cette expérience une augmentation de confiance mutuelle entre ceux qui ont reçu l'OT. L'OT interviendrait donc dans les mécanismes psychiques liés à la confiance. En plus de ces effets cognitifs, l'OT est suggérée d'avoir d'importants effets sur le système cardiovasculaire (107).

1.6.2. Ocytocine et cardiomyogénèse

L'OT interviendrait dans la différenciation cellulaire et conduit à la formation de cellules battantes avec les caractéristiques de cardiomyocytes (133). Notre laboratoire l'a montré

par une étude de stimulation des cellules souches embryonnaires P19 stimulées avec de l'OT. Ces cellules stimulées présentaient des sarcomères à chaînes lourdes de myosine et le récepteur alpha 1 de dihydropyridine qui sont tous des éléments qui caractérisent les cardiomyocytes; de plus, les cellules P19 stimulées avec l'OT exprime une quantité importante d'ANP (133). Aussi, Jankowski et *al.* (146) ont montré que les cellules souches embryonnaires P19 se différencient en cellules battantes par l'acide rétinoïque (AR). Selon leur étude, l'AR provoque le battement des cellules P19 et cela passerait par l'activation du système cardiaque de l'OT. La démonstration a été faite par le groupe de chercheurs en stimulant des agrégats de cellules P19 avec deux concentrations d'AR (10^{-7} et 10^{-8} M). Ils ont observé que l'AR induit la cardiomyogenèse et que celle-ci est inhibée par l'administration de l'OTA. Par ailleurs, Gassanov et *al.* (147) ont montré en étudiant le système OT/OTR chez les rats à différents stades de leur développement que les deux protéines OT et OTR diminuent dans le cœur lors du développement des animaux ce qui indique que ce système est probablement impliqué dans la maturation du cœur. D'autres types de cellules ont aussi été rapportés de se différencier en cardiomyocyte sous l'effet de l'OT. Les travaux récents de Fathi et *al.* (148) ont montré que quand les cellules P19CL6 sont stimulées par l'OT, celles qui s'agrègent se différencieraient en cellules cardiaques alors que les non-agrégées n'auraient pas ce pouvoir. En outre, les travaux de Kim et *al.* (149) ont montré que l'administration des cellules souches mésenchymateuses du cordon ombilical stimulées avec l'OT directement dans le cœur des rats (après ischémie-reperfusion), améliore les lésions et le taux de prise du greffe. Vu la découverte de l'OT et

de son récepteur dans le cœur, et en tenant compte des observations faites quant au rôle de l'OT dans la différenciation et l'initiation des cellules battantes, on peut suggérer que l'OT interviendrait dans les fonctions du cœur.

1.6.3. Ocytocine et paramètres cardiovasculaires

L'implication de l'OT dans la régulation des paramètres cardiovasculaires est suggérée depuis plus d'un siècle mais dans la littérature il n'y a pas unanimité quant au rôle précis joué par cette hormone. En effet, depuis 1912, Paton et Waston (150) rapportaient déjà que des injections i.v. de préparations d'extraits d'homogénat de la glande pituitaire postérieure diminuaient de façon remarquable la PA et entraînaient une augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques chez les canards. Dans cette étude les mesures de PA se faisaient au niveau de l'artère carotide à l'aide d'un manomètre à mercure. Le stress de manipulation des animaux biaiserait les résultats. Par la suite, Gaddum (151) a montré que cette baisse était due à l'OT contenue dans les extraits de la glande pituitaire et qu'il l'a observée aussi chez certains chats ainsi que chez les poules. Plus tard, une variété de techniques expérimentales a été utilisée par Nakano et Fisher (152) pour montrer le rôle de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires. C'est ainsi qu'à travers une étude réalisée sur les chiens mâles, femelles en œstrus et femelles gestantes, ces auteurs ont montré que l'administration d'OT diminuait la PA, augmentait légèrement la contractilité du cœur et cela s'accompagnait d'une augmentation de la FC. D'autres études chez les femmes après accouchement ont montré de puissants effets hypotenseurs de l'OT suite à une injection i.v.

(153). Récemment, Petersson et *al.* (154) ont montré chez les rats (SD) mâles et femelles qu'en administrant l'OT à des doses de 0.01, 0.1 et 1 mg/kg/jour en s.c., et ce pendant 5 jours consécutifs, que celle-ci diminuait la PA (jusqu'à 10 jours après le traitement pour la dose de 1 mg/kg) (mâles : 93 ± 4.5 mm Hg contre 111 ± 12.3 mm Hg; femelles : 106 ± 7.5 mm Hg contre 122 ± 1.8 mm Hg) sans effet sur la FC. Le même groupe, dans une autre étude faite chez les SHR mâles et femelles, a observé en injectant 1 mg/kg d'OT en s.c. des effets semblables à ceux obtenus dans leur étude précédente. Toutefois, dans cette étude, l'OT n'a pas eu d'effets sur les femelles SHR (155). De plus, ils ont montré que l'administration s.c. de l'OT (1 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs) à des rats SD femelles ovariectomisées et à des femelles intact, entraînait une augmentation transitoire suivie d'une baisse soutenue de la PA (132 ± 1.8 à 123 ± 1.5 mm Hg chez les rats intact et 132 ± 2.3 à 120 ± 3.0 mm Hg chez les ovariectomisés). Le retour rapide à la normale de la pression avec les rats ovariectomisés laisse penser à une amplification des effets de l'OT par l'œstrogène de la femelle (156). La méthode de mesure des paramètres cardiovasculaires utilisée par les chercheurs n'est pas aussi fiable. Il s'agit de la méthode de « Tail cuff » où les mesures sont faites à la base de la queue. L'opérateur étant en contact avec les animaux, les résultats comporteraient de biais.

Dans une autre étude, Petersson et *al.* (157) ont prétraité des rats SD avec de l'OT (1 mg/kg/jour en s.c. pendant 5 jours) avant d'injecter la clonidine (un agoniste de alpha 2-adrenorecepteur : $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ par voie intracérébroventriculaire complétés avec $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.). Ces auteurs ont rapporté que le prétraitement des animaux avec l'OT provoquait une

diminution plus importante et significative de la PA systolique et diastolique, 126 ± 1.53 mm Hg et 111 ± 1.16 mm Hg respectivement, que si les animaux n'avaient pas été prétraités, PA systolique et diastolique 129 ± 1.16 et 116 ± 0 respectivement (157). Selon cette étude l'OT renforcerait donc l'effet de la clonidine dans la diminution de la PA. Les mesures des paramètres cardiovasculaires ont été faites ici aussi par le « tail cuff ».

Pour montrer l'importance de l'OT dans la régulation de la PA, Wsol et *al.* (158) ont provoqué un infarctus du myocarde, par ligature de l'artère coronaire gauche, chez le rat. Ils ont ensuite montré qu'en soumettant les rats à un stress aigu à jet d'air et en les infusant par voie intracérebroventriculaire avec l'OT ou l'OTA, que l'OT protégeait les rats contre les effets du stress. Ainsi, les sous-groupes avec infarctus et qui ont été injectés avec l'OTA ont une pression artérielle plus élevée (13.1 ± 0.9 % par rapport au contrôle) en réponse au stress que ceux qui ont reçu le sérum physiologique (6.8 ± 0.9 % par rapport au contrôle); quant au groupe ayant reçu l'OT, les réponses cardiovasculaires (PA et FC) des rats ont été significativement atténuées. Il faut noter que les mesures des paramètres cardiovasculaires effectuées dans cette étude ne sont pas directes. Par exemple, la PAM était déterminée par le rapport de la surface sous la courbe de la pression artérielle et de la durée du cycle cardiaque. Dans le même sens, Maier et *al.* (159) ont montré que l'administration d'OT par voie intracérébroventriculaire chez les rats entraînait une diminution de la PA alors que l'inhibition de la synthèse de l'OT cérébrale par des oligonucléosides anti-sens provoquait une augmentation de la PA (159). Dans cette étude les chercheurs ont mesuré les paramètres hémodynamiques le biais d'un cathéter qui est inséré dans l'artère fémorale des

rats. Cela sort par un trou effectué au niveau de la peau dorso-cervical. Ce cathéter n'est relié à aucun système de sonde ce qui fait que les paramètres mesurés ne reflètent pas la réalité de l'ensemble du corps. Aussi apparaît-il très invasif pour l'animal.

Par ailleurs d'autres études ont rapporté que l'OT entraîne plutôt une augmentation de la PA. Yashpal et *al* (160) ont montré en injectant l'OT (6.5 nmol) par voie intrathécale aux rats qu'aussi bien la PA que la FC ont augmenté mais, l'augmentation s'est faite préférentiellement sur la FC. Dans le même sens Desiderio & Hanson (161) ont observé une variation de PA sur 2 phases en infusant pendant 10 min l'OT en i.v. à des chiens mâles anesthésiés au pentobarbitone (0.95-7.6 U/min) : une 1^{ère} phase de baisse transitoire suivie d'une phase d'augmentation. Cependant, quand les chiens sont anesthésiés au chloralose, l'administration d'OT en i.v. 0.01-100 mU/kg n'aurait aucun effet sur les 2 sexes (162). Brooks et *al.* (163) ont montré que suite à une hémorragie de 35 % du volume sanguin, il s'en suit une augmentation de l'OT, de l'activité de la rénine ce qui protège contre une baisse de la PA

Pour conclure cette partie introductive, nous devons faire remarquer d'abord qu'il y a beaucoup d'études qui montrent l'existence de différents effets de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires. Mais, comme on peut le constater ci-dessus décrit il n'y a pas unanimité dans les résultats. Des groupes de chercheurs ont rapporté par exemple que l'OT diminue la PA mais d'autres par contre suggèrent qu'elle l'augmente. D'autres encore font cas d'aucun effet de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires. Ces rapports font donc état des effets différents les uns des autres en fonction de la dose administrée, de la voie d'administration

et de la souche utilisée. De plus, comme relevé plus haut les instruments de mesure utilisés pour enregistrer les paramètres cardiovasculaires ne sont pas toujours les mêmes ou adéquats. Pour mesurer les paramètres cardiovasculaires la plupart des études utilisent des instruments (manomètre, le « tail cuff ») où les mesures sont faites en manipulant les animaux expérimentaux. Quelques techniques évoluées de mesures de paramètres cardiovasculaires ont été utilisées (insertion de cathéter dans l'artère) mais il en demeure que les chirurgies d'insertion pratiquées étaient très invasives et encombrantes pour les animaux. Ces techniques engendreraient donc des biais qui auraient influencé les résultats de ces études. Tous cela montre l'existence encore aujourd'hui de controverses sur l'implication de l'OT sur ces paramètres cardiovasculaires. La question de savoir avec précision le rôle de l'OT sur la PA reste encore posée. Les études additionnelles sont donc nécessaires pour régler cette question.

La présente étude se situe dans ce cadre et se voulait d'évaluer l'impact de différentes doses d'OT chez différentes souches de rats et par différentes voies d'administration. En outre, nous utiliserons l'outil de pointe jamais utilisé encore dans une étude systémique sur l'OT, la télémétrie, pour enregistrer de façon efficace et précise les paramètres cardiovasculaires et ce en temps réel. Il faut noter qu'en se basant sur le fait que les molécules qui interviennent dans le système cardiovasculaire interviennent aussi dans l'équilibre hydrominéral, nous avons testé l'effet diurétique, natriurétique (excrétion du d'ions sodium) et kaliurétique (excrétion d'ions potassium) de la plus faible dose d'OT à utiliser

pour l'étude des paramètres cardiovasculaires. Les hypothèses et objectifs qui ont été fixés dans le cadre de la présente étude sont les suivants :

I.7. Hypothèse et objectifs spécifiques

I.7.1. Hypothèse

L'OT, considérée comme une hormone de reproduction, a aussi des propriétés anti-hypertensives.

I.7. 2 Objectifs

Déterminer par la méthode la plus fiable qu'est la télémétrie les effets de l'OT sur la PA en faisant une étude systémique. Pour y arriver, nous proposons d'administrer différentes doses d'OT par différentes voies (s.c. et i.v.) à deux souches de rats (SHR et SD) et donc de montrer que l'OT est une hormone au potentiel anti-hypertensif.

Les rats SD ont été utilisés comme contrôle puisque les WKY ne sont pas un contrôle approprié pour les SHR à cause des variations génétiques (164).

CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1. Protocole expérimental

Toutes les expériences ont été approuvées par le Comité Institutionnel de Protection des Animaux du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Deux types d'expériences ont été faits dont une sur les rats SD (n = 8) pour les effets rénaux de l'OT et l'autre sur les rats SD (n = 10) et SHR (n = 10) pour les effets cardiovasculaires. Dans ce dernier cas nous avons utilisés deux souches de rats afin de mieux apprécier le comportement des hypertendus face à notre produit expérimental (OT) par comparaison aux normotendus (SD). De plus deux groupes de rats ont été utilisés pour la même expérience et les résultats sont confirmés. En outre les SHR ont été utilisés car ils constituent le modèle animal largement utilisé dans l'hypertension essentielle chez les humains. En outre, il y a beaucoup de ressemblance dont la vasorelaxation endothélium-dépendant dans l'hypertension primaire chez les SHR et les humains. Enfin le choix de 2 souches de rats dans l'expérience sur les paramètres cardiovasculaires est aussi dû au fait que les réponses cardiovasculaires liées aux effets de l'OT varieraient suivant la souche utilisée (165).

Tous les rats proviennent des laboratoires Charles River. Ceux utilisés pour les effets cardiovasculaires sont arrivés au moins une semaine avant le début de nos expériences et sont logés 2 ou 3 par cage alors que ceux utilisés pour les effets rénaux sont arrivés 72 heures avant l'expérience. A leur arrivée les animaux sont soumis au régime alimentaire de notre animalerie. La nourriture (Tek lad 2018 : Harlan) et l'eau étaient distribuées *ad libitum* et le cycle de luminosité était de 12 heures de lumière (7-19 heures) et 12 heures d'obscurité (19-7 heures). La température est de 20 ± 2 °C. Une semaine après leur arrivée, les rats utilisés pour les effets cardiovasculaires ont subi la chirurgie pour la mise en place

des implants de télémétrie (TA11PA-C40 numéro de catalogue : 270-0040-008 de DSI (Data science international) à St-Paul au Minnesota, USA).

II.2. Chirurgie pour la mise en place des implants de télémétrie

Les implantations de sonde de télémétrie ont été faites sous conditions aseptiques et après avoir anesthésié les rats avec l'isofurane 4%. Deux incisions dont une au niveau de l'abdomen pour la sonde (environ 2 cm) et l'autre dans l'aîne (environ 1 cm) pour l'insertion du cathéter dans l'aorte abdominale ont été faites. La marcaïne (anesthésique local) : 0.05 mg/kg est injectée (infiltration sous la peau dans les zones à inciser). De plus le carprofène (anti-inflammatoire) : 5 mg/kg est administré en s.c. avant l'incision et les deux jours suivants. Après les incisions, la sonde est installée dans l'abdomen et soutenue à la paroi abdominale par des points de suture. Le cathéter est quant à lui inséré dans l'aorte abdominale puis soutenu à la paroi de l'aîne par des points de suture également. Le sérum physiologique (5 ml) est administré dans l'abdomen durant la chirurgie et avant la suture. Le supplément alimentaire (ensure au chocolat : 2918 de Harlan) est distribuée aux rats 2 jours avant la chirurgie, le jour même et 2 jours après. A la fin de la chirurgie, chaque animal est placé seul dans une cage. L'expérience pour la mesure des paramètres cardiovasculaires par télémétrie a commencé dix jours après la chirurgie pour permettre aux animaux de bien récupérer.

II.3. Dispositif expérimental

Nous avons utilisé l'OT synthétisée par la compagnie Peptide 2.0 (Chantilly, VA, USA). L'OT est ensuite diluée dans l'eau distillée stérile pour avoir une solution de base pour les différentes doses (1mg/ml). Chaque dose utilisée est préparée avant l'injection à partir de la solution de base et la dilution est cette fois-ci faite dans le salin 0.9%. Toutes les injections sont faites avec des seringues 1ml munies d'une aiguille 23G. Les différentes doses d'OT utilisées sont fixées en tenant compte de la littérature, des expériences préliminaires de notre laboratoire et de notre expérience sur les effets rénaux.

1^{ère} expérience: Effets rénaux de l'OT: excrétion d'eau (diurèse), d'ions sodium (natriurèse) et d'ions potassium (kaliurèse):

La dose de 0.04 mg d'OT/kg/0.3 ml a été injectée dans la veine caudale en une seule injection à 8 rats SD. Huit autres rats SD ont reçu le salin comme contrôle. Ces doses utilisées sont fixées sur la base des travaux effectués par Soares et *al.* (166) et d'autres résultats de notre laboratoire non encore publiés. Ainsi après l'injection, chaque animal est immédiatement placé dans une cage métabolique (Tecniplast, Pennsylvania, USA) individuelle privé de nourriture et d'eau. Le volume d'urine émis a été collecté et mesuré à chaque heure avec une seringue 1 ml. La collecte d'urine a été faite sur 3 heures. Le volume total d'urine excrétée par animal a été calculé sur les 3 heures puis ensuite nous avons fait la moyenne du groupe pour évaluer la diurèse. De la même façon, le sodium et le potassium ont été dosés dans les urines par le laboratoire de biochimie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Ainsi, nous avons mesuré la quantité de sodium et

du potassium excrétés sur 3 heures par animal et la moyenne du groupe a été faite par ion. Ces valeurs nous ont permis d'évaluer la natriurèse pour le sodium et la kaliurèse pour le potassium.

2^{ème} expérience : Étude des paramètres cardiovasculaires

Le salin 0.3 ml ou l'OT 0.04; 0.08; 0.1 ; 0.2 et 0.4 mg/kg/0.3 ml de salin sont successivement injectées en i.v. en une seule injection dans la veine caudale de chaque rat. Nous avons également administré successivement en s.c. 0.3 ml de salin ou d'OT 0.5 et 1 mg/kg/0.3 ml de salin une fois par jour et ce pendant 5 jours consécutifs. Toutes les doses utilisées ici sont fixées en se référant à l'étude de Petersson *et al.* (154) et notre expérience préliminaire sur les effets rénaux de l'OT. Après chaque dose, on attend le retour relatif des paramètres mesurés (PA, FC et l'activité) à la normale avant d'administrer la prochaine dose. Pour les séries de 5 injections, le retour à la normal des paramètres cardiovasculaires a été observé après chaque série de 5 injections pour chaque dose. L'expérience a été reprise sur un même nombre d'animaux et les résultats ont été confirmés.

Mesures par télémetrie

La pression artérielle, la fréquence et l'activité locomotrice des rats ont été mesurées avec la plate-forme télémetrique. En effet la manipulation et le confinement induisent chez les animaux un stress qui influence la mesure de certains paramètres physiologiques sensibles tels que la PA et la FC (167). Ainsi lors d'une comparaison des données de différents groupes d'animaux, il est difficile de distinguer une réponse liée au stress, spécifique au

groupe, d'une réponse innée du paramètre mesuré. Cela peut générer des biais ou artefacts dans les résultats et conduire à des conclusions erronées.

Le type d'implant de radio-télémetrie (Data Sciences International, St. Paul, MN) utilisé ici est TA11PA-C40 (Fig. 2) et il nous a permis de suivre en ligne les paramètres cardiovasculaires (la PA, la FC et l'activité locomotrice) des rats évoluant librement dans leurs cages, grâce au radio-émetteur implanté dans chaque animal. La lecture de la PA, de la FC et de l'activité des rats a été faite en continue avec la plate-forme télémetrique telle que décrite par Falcao et al. (168). Ces paramètres sont enregistrés 3 jours avant les injections et ont duré toute la période de chaque expérience.



*PhysioTel® PA-C40 Small
Animal Transmitter*

Fig. 2. Implant TA11PA-CA

Tiré de <http://www.datasci.com/products/implantable-telemetry/small-animal-implantable-telemetry/Blood-Pressure-Transmitter.asp>

II.4. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel informatique Graph pad Prism et Excel. Les valeurs présentées sur les graphiques sont les moyennes \pm erreurs types dans chaque groupe analysé où « n » représente le nombre de rats. Les analyses statistiques sont faites par ANOVA à une voie suivi du test de Newman-Keuls. Les *P-value* < 0.05 sont considérés statistiquement significatifs.

CHAPITRE III : RÉSULTATS

III.1 Injection i.v.

III.1.1. Effets rénaux de l'OT

Nous avons constaté que la plus faible dose d'OT (0.04 mg d'OT/kg) amène une diurèse ($P < 0.001$) (Fig. 3 A). Quant à la natriurèse (Fig. 3 B) et la kaliurèse (Fig. 3 C), on remarque une tendance non-significative à une augmentation de l'excrétion de sodium et à une diminution de l'excrétion du potassium.

III.1.2. Effets hémodynamiques de l'OT

III.1.2.1. Effets des doses faibles

La dose la plus faible (0.04 mg/kg d'OT) n'a eu aucun effet sur la PA (Fig. 4 et 5) des rats malgré son effet diurétique très significatif; par contre cette dose augmente significativement la FC en journée chez les SHR (Fig. 4) et la diminue les nuits aussi bien chez les SD que chez les SHR (Fig. 5). Des effets similaires ont été observés avec la dose de 0.08 mg/kg d'OT (Fig. 6 et 7) où on ne note aucun effet sur la PAM mais une diminution de la FC les nuits chez les rats SD et SHR (Fig. 7). Ces résultats nous ont conduits à faire des doses croissantes pouvant donner des résultats plus significatifs.

III.1.2.2. Effets des doses élevées

Les doses de 0.1 ; 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT ont été aussi administrées en i.v. (Figures 8-14). Pour ces doses l'analyse a été faite en 2 parties : la 1^{ère} partie concerne les effets aigus de l'OT (les 90 min suivant injection) et la 2^{ème} partie concerne les effets à long terme sur plusieurs jours (4-22 jours).

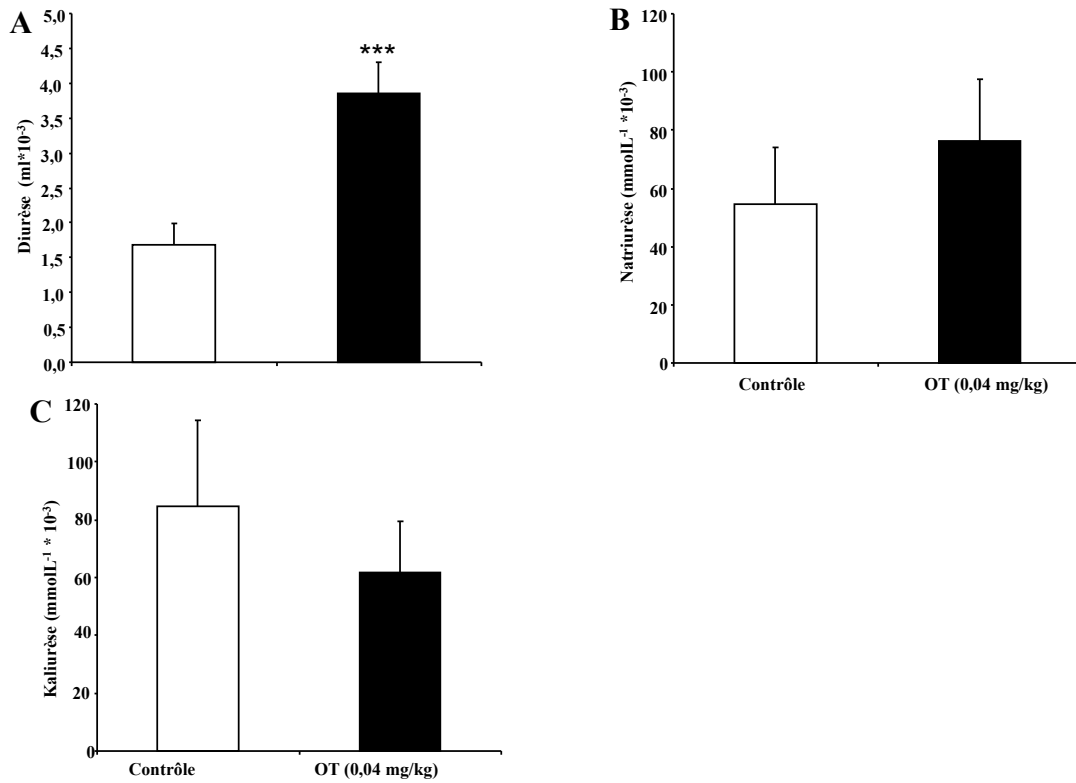


Fig. 3. Effets rénaux d'une injection unique de 0,04 mg/kg d'OT chez les rats SD. **A**, Diurèse; **B**, Natriurèse; **C**, Kaliurèse sur 3 heures; valeurs représentées constituent les moyennes du groupe \pm SEM sur les 3 heures avec (n = 8); *** $P < 0,001$ par comparaison au contrôle (groupe ayant reçu le salin).

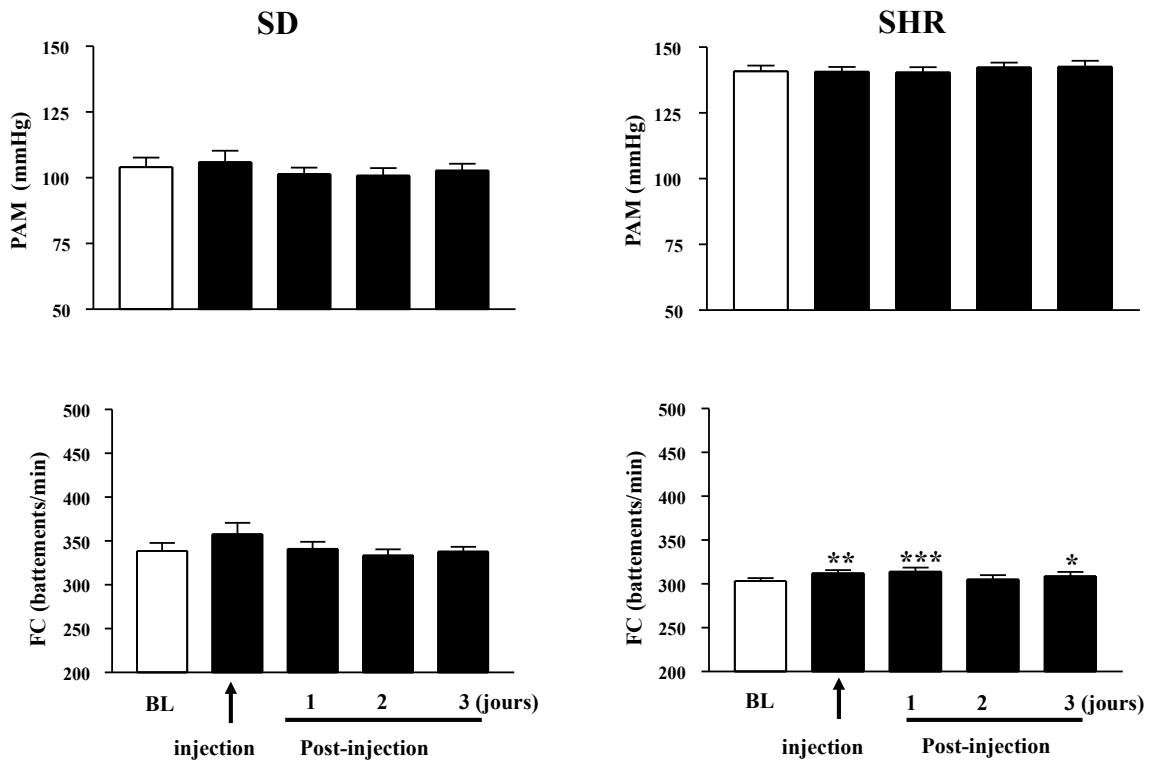


Fig. 4. Variations diurnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD (à gauche) n = 10 et SHR (à droite) n = 10 suite à une injection unique en i.v. d'ocytocine (0,04 mg/kg/0,3ml de salin), Chaque point représente la moyenne sur 12 heures \pm SEM (n = 10). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ comparés au baseline (moyenne du groupe ayant reçu le salin).

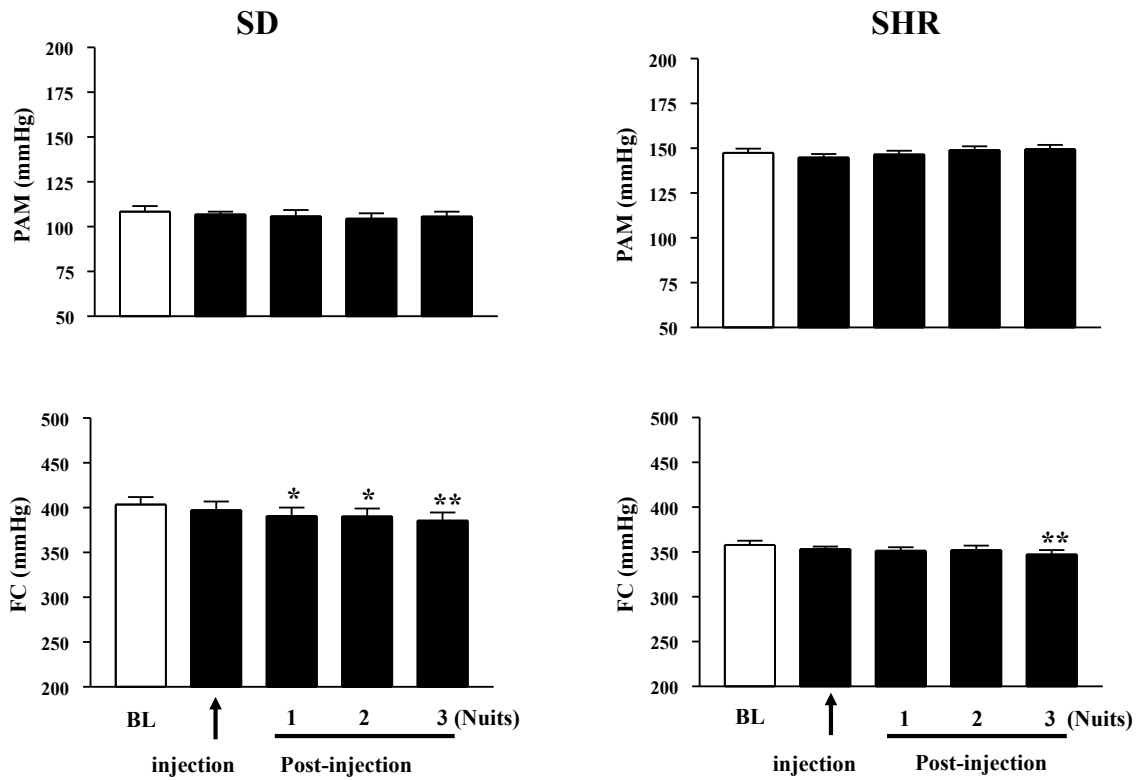


Fig. 5. Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD (à gauche) $n = 10$ et SHR (à droite) $n = 10$ suite à une injection unique en i.v. d'ocytocine (0,04 mg/kg/0,3ml de salin). Chaque point représente la moyenne sur 12 heures \pm SEM. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; comparés au baseline (moyenne du groupe ayant reçu le salin).

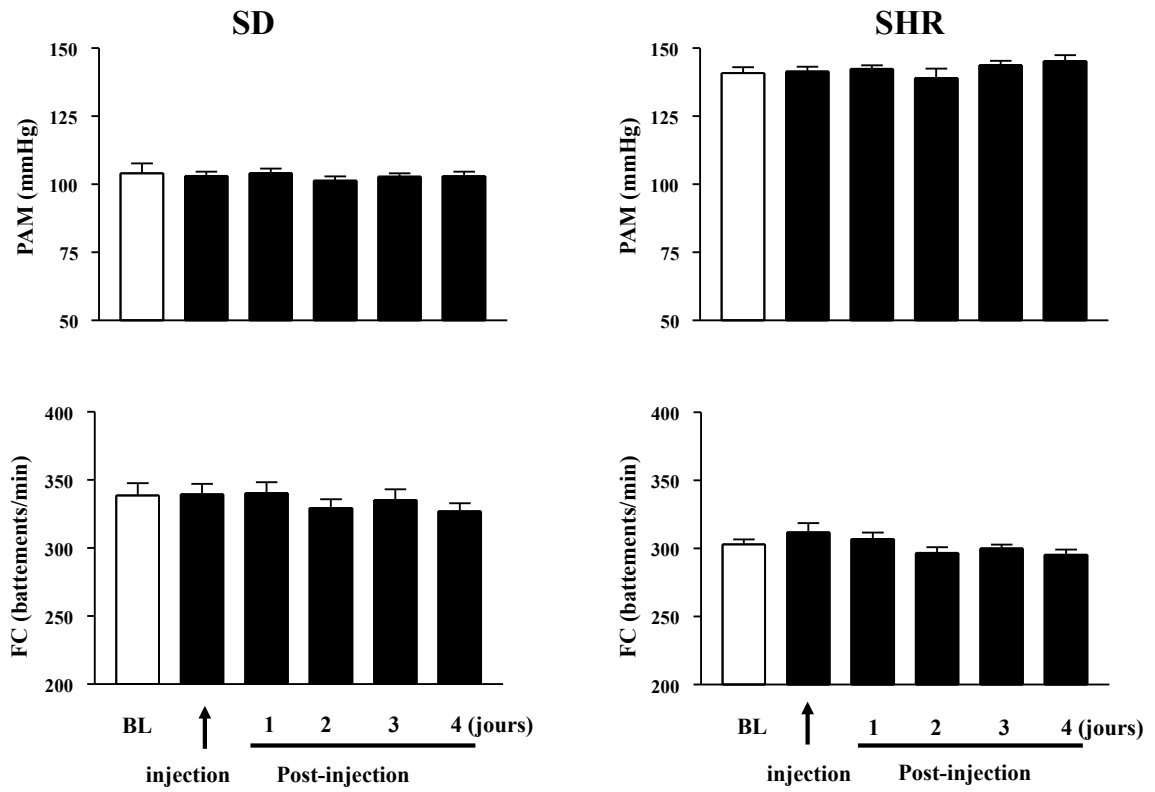


Fig. 6. Variations diurnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD (à gauche) $n = 10$ et SHR (à droite) $n = 10$ suite à une injection unique en i.v. d'ocytocine ($0,08 \text{ mg/kg}/0,3\text{ml}$ de salin). Chaque point représente la moyenne sur 12 heures \pm SEM. comparés au baseline (moyenne du groupe ayant reçu le salin).

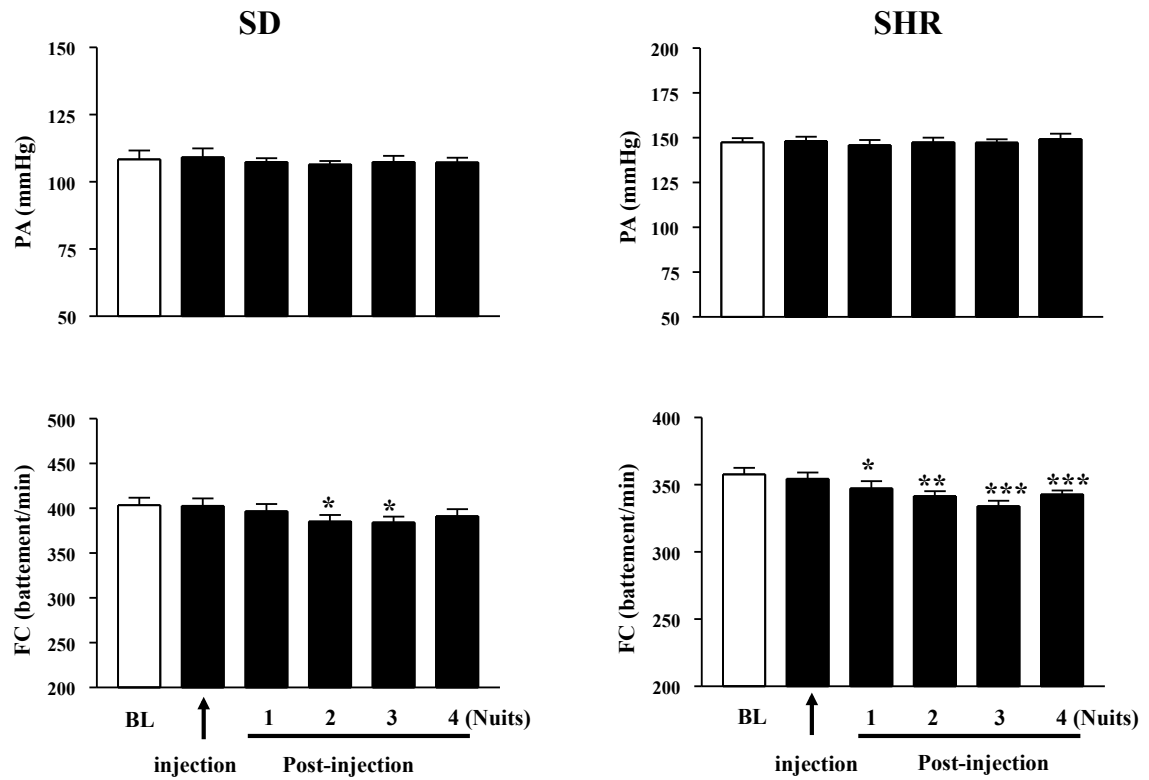


Fig. 7. Variations nocturnes de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez les rats SD (à gauche) $n = 10$ et SHR (à droite) $n = 10$ suite à une injection unique en i.v. d'ocytocine (0,08 mg/kg/0,3ml de salin), Chaque point représente la moyenne sur 12 heures \pm SEM. comparés au baseline (moyenne du groupe ayant reçu le salin).

III.1.2.2.1 Effets aigus de l'OT

Compte tenu que les effets des injections i.v. sont immédiats, nous avons étudié dans un premier temps ces effets pendant les premières 90 minutes suivant l'injection. Ainsi, juste après l'injection de l'OT on constate une augmentation significative ($P < 0.05$) de la PAM chez tous les rats (SD et SHR) par rapport au salin (Fig. 8). À l'exception de l'OT 0.1 mg/kg, toutes les autres doses ont entraîné un retour aux valeurs de base plus rapide chez les SHR que chez les SD.

Comme pour la PAM, une augmentation de la FC est observée immédiatement après l'administration d'OT (Fig. 9). Cette augmentation a été constatée aussi bien chez les SD que chez les SHR et est plus importante avec le salin et la dose de 0.1 mg/kg. Juste après les pics de l'augmentation (2 à 4 min après injection) commence un retour aux valeurs de base de la FC. Ce retour aux valeurs de base a été plus rapide avec l'OT qu'avec le salin.

Comme les 2 paramètres précédents, on observe une augmentation de l'activité immédiatement après injection (Fig. 10). L'augmentation de l'activité a été observée aussi bien chez les SD que chez les SHR et est plus importante avec OT 0.1 mg/kg. Suite à ces augmentations (2-4 min après injection), on note une diminution plus importante avec le salin chez les SD alors que chez les SHR la diminution est plus importante avec 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT.

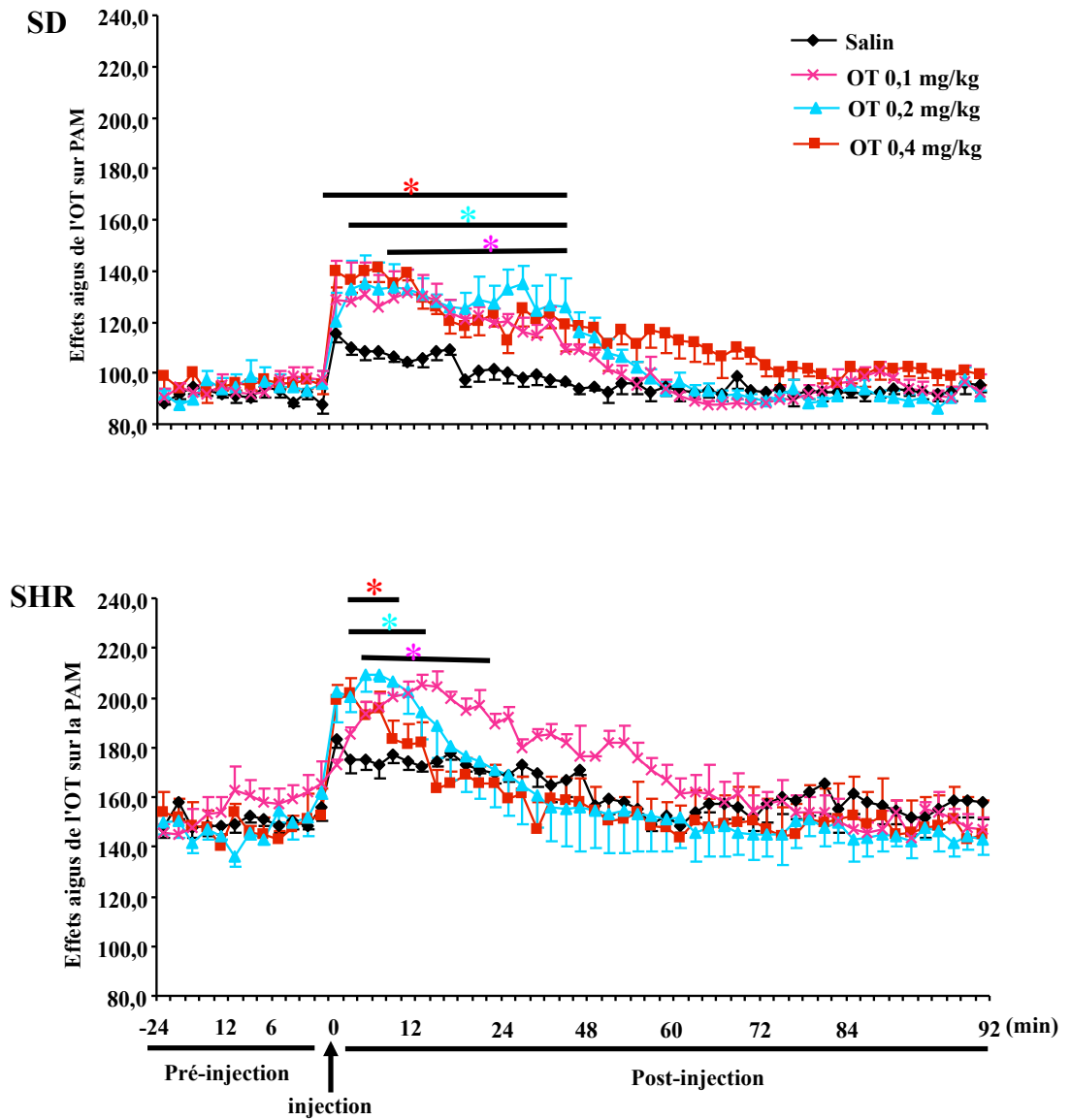


Fig. 8. Effets aigus sur 90 min de l'OT sur la PAM des rats suite à une injection unique en i.v. de salin (0,3 ml/jour), d'ocytocine 0,1; 0,2; et 0,4 mg/kg/jour/0,3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne par min \pm SEM (n = 5). * $P < 0,05$ par comparaison au salin

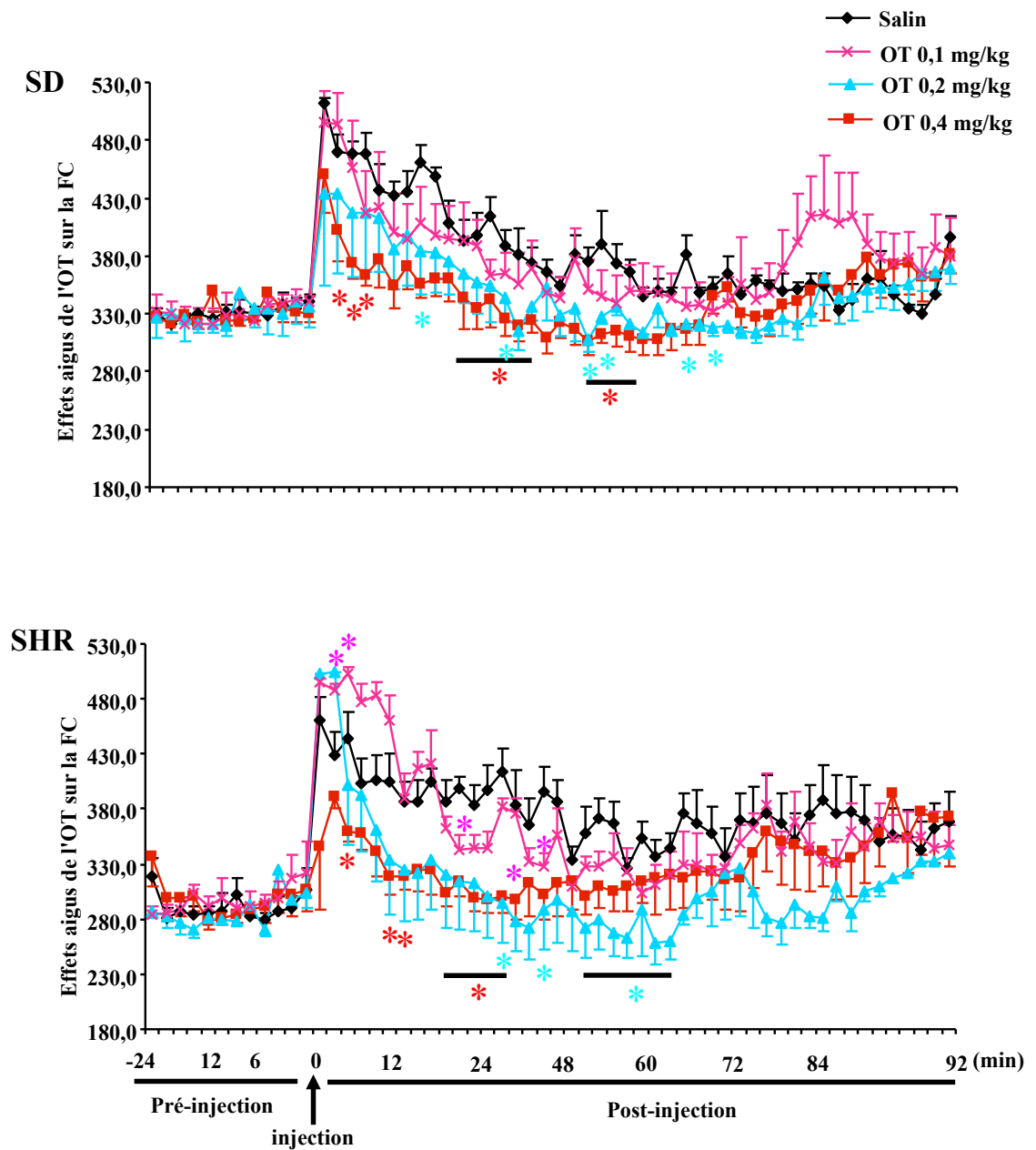


Fig. 9. Effets aigus sur 90 min de l'OT sur la FC des rats suite à une injection unique en i.v. de salin (0,3 ml/jour), d'ocytocine 0,1; 0,2; et 0,4 mg/kg/jour/0,3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne par min \pm SEM (n = 5) * $P < 0,05$ par comparaison au salin.

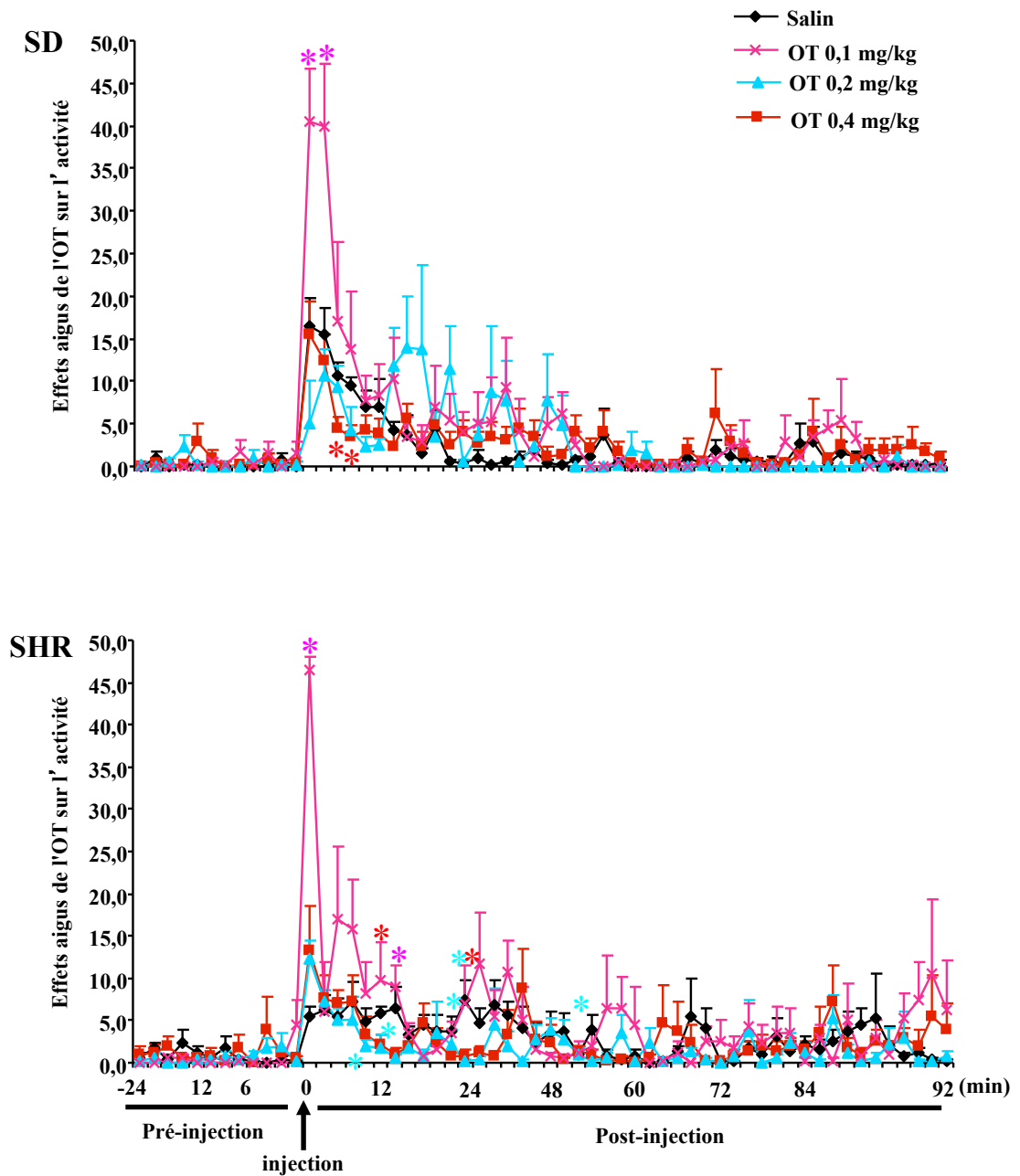


Fig. 10. Effets aigus sur 90 min de l' OT sur l' activité des rats suite à une injection unique en i.v. de salin (0,3 ml/jour), d' ocytocine 0,1; 0,2; et 0,4 mg/kg/jour/0,3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne par min \pm SEM (n = 5) * $P < 0,05$ par comparaison au salin.

III.1.2.2.2 Effets chroniques de L'OT

En dehors de l'étude des effets aigus de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires, nous avons étudié aussi ses effets chroniques et donc sur plusieurs jours. L'analyse des données des journées ont été faites séparément des données de nuits.

III.1.2.2.2.1 Effets chroniques de L'OT en journée

En journée, chez les SD, les doses de 0.2 mg/kg et 0.4 mg/kg d'OT ont amené une augmentation de la PAM le jour de l'injection qui serait du à l'effet aigu de l'OT : respectivement 3.3 ± 1.3 mm Hg et 12.7 ± 0.4 mm Hg (Fig. 11.A). Ensuite il y a eu une diminution progressive de la PAM qui est significative au 5^{ème} jour d'injection avec 0.2 mg/kg (-2.8 ± 1.0 mm Hg). Pour ce qui est de la FC (Fig. 11.B) on note une augmentation dès le 1^{er} jour d'injection avec toutes les fortes doses en i.v. Cela a duré 3-4 jours post injection pour 0.2 et 0.4 mg/kg avec des valeurs maximales respectives de 21.3 ± 7.5 battements/min et 35.0 ± 6.6 battements/min. Par contre avec 0.1 mg/kg c'est plutôt une diminution de la FC qui est observée atteignant -13.8 ± 3.1 battements/min au 2^{ème} jour post injection. Les dose 0.1 et 0.4 mg/kg ont respectivement diminué et augmenté l'activité des animaux (Fig. 11.C)

En journée chez les SHR on a observé une augmentation transitoire de la PAM le 1^{er} jour d'injection avec OT 0.1 mg/kg (5.6 mm Hg ± 1.0 ; Fig. 14.A) alors que l'OT 0.4 mg/kg a amené une augmentation de la PAM entre le 15 et le 22^{ème} jour post injection. Quant à l'OT 0.2 mg/kg, elle a entraîné une diminution importante de PAM atteignant -11.3 ± 4.1 mm Hg et a duré environ 4 jours après l'injection. Ces variations sont accompagnées d'une

augmentation de la FC avec les doses de 0.2 et 0.4 mg/kg administrées (Fig. 12.B) alors que l'activité (Fig. 12.C) a respectivement augmenté et diminué avec OT 0.4 mg/kg et 0.1 mg/kg.

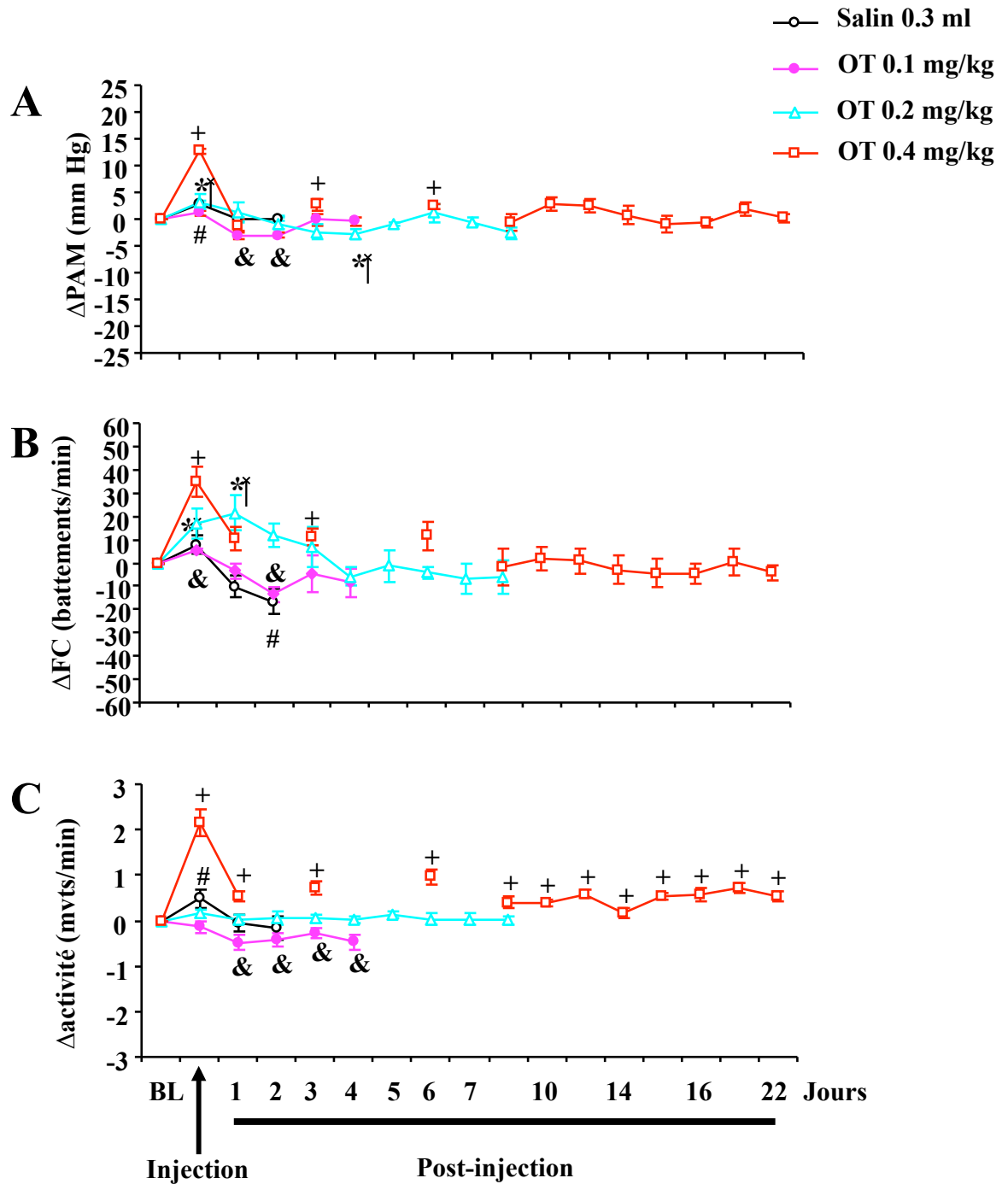


Fig. 11. Variations diurnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1; 0.2; et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). # $P < 0.05$; & $P < 0.05$; * $P < 0.05$; † $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

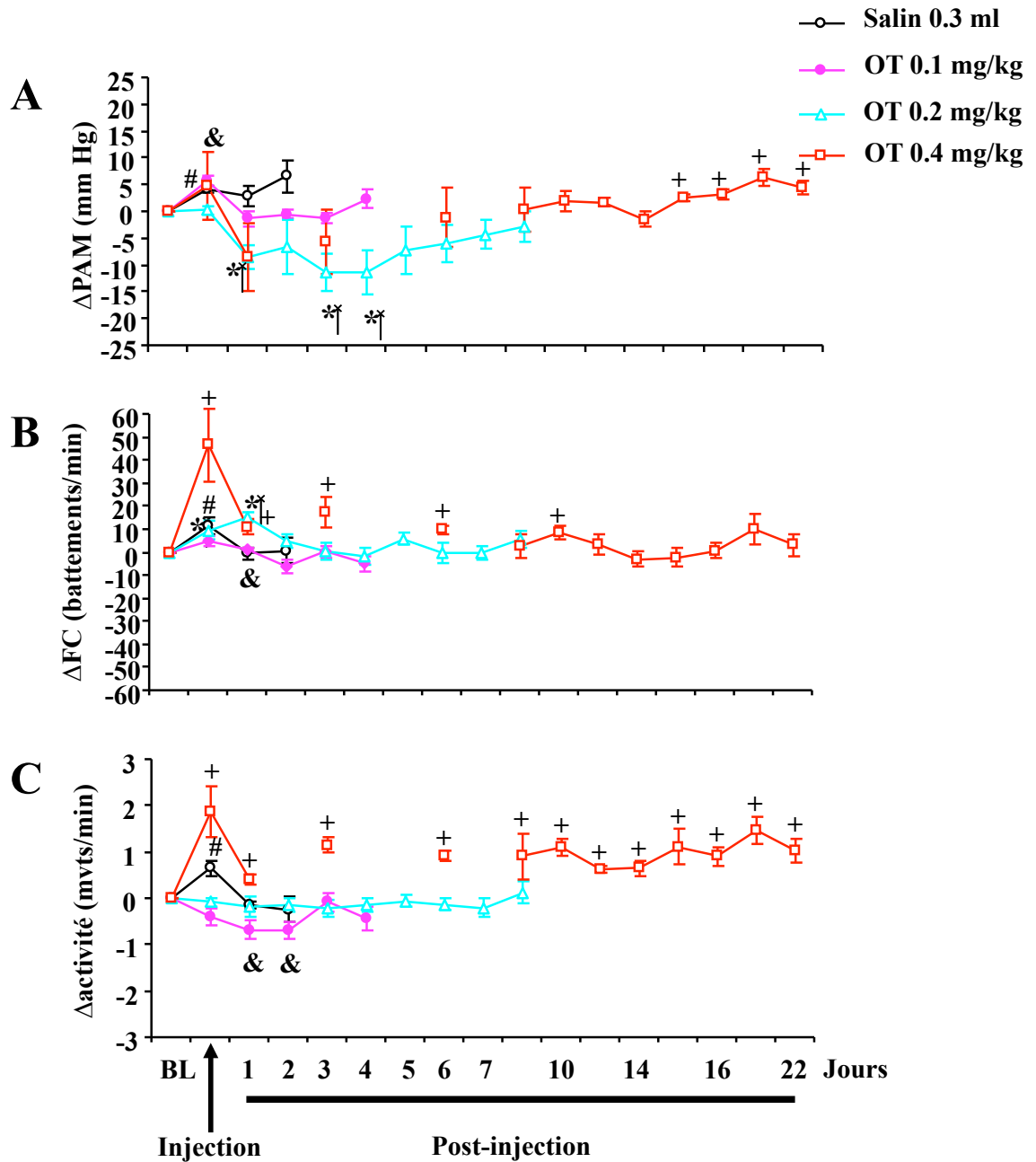


Fig. 12. Variations diurnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1; 0.2; et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM ($n = 10$). # $P < 0.05$; & $P < 0.05$; * $P < 0.05$; † $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

III.1.2.2.2 Effets chroniques de L'OT la nuit

L'analyse des données de nuit chez les SD montre que l'OT entraîne une diminution de PAM pour toutes les doses administrées en i.v. avec des valeurs maximales significatives de -3.5 ± 0.9 mm Hg pour 0.1 mg/kg, -2.2 ± 0.5 mm Hg pour 0.2 mg/kg et -2.8 ± 0.9 mm Hg pour 0.4 mg/kg (Fig. 13.A). Parallèlement, on observe une augmentation transitoire de la FC la nuit d'injection puis une diminution de longue durée (de la 6^{ème} à la 22^{ème} nuit post injection (Fig. 13. B) pour OT 0.4 mg/kg avec une valeur maximale de -42.8 ± 7.9 . Quant à l'activité des animaux (Fig. 13.C), elle a augmenté au 3^{ème} jour post injection avec OT 0.1 mg/kg et entre la 14^{ème} et la 22^{ème} nuit post injection pour 0.4 mg/kg.

Chez les SHR, avec OT 0.2 mg/kg on a une tendance à la diminution pendant toute l'expérience (valeur maximale significative de -10.9 ± 3.6 mm Hg). OT 0.4 mg/kg a, quant à elle, amené une diminution transitoire de PAM le jour de l'injection (Fig. 13.A). Ensuite OT 0.1 mg/kg et 0.4 mg/kg ont augmenté la PAM et l'augmentation est intervenue au 4^{ème} jour post-injection avec 0.1 mg/kg et entre 8^{ème} et 12^{ème} jour post-injections pour 0.4 mg/kg. Quant à la FC, on a remarqué chez les SHR une diminution pendant la nuit 1 post-injection (-7.0 ± 1.4 battements/min) puis une tendance à la diminution pour tout le reste de la période de l'expérience avec la dose d'OT 0.4 mg/kg (Fig. 14.B). L'activité des SHR a augmenté au 3^{ème} jour post-injection pour 0.1 mg/kg et à partir du 3^{ème} jour post-injection jusqu'à la fin de l'expérience pour 0.4 mg/kg.

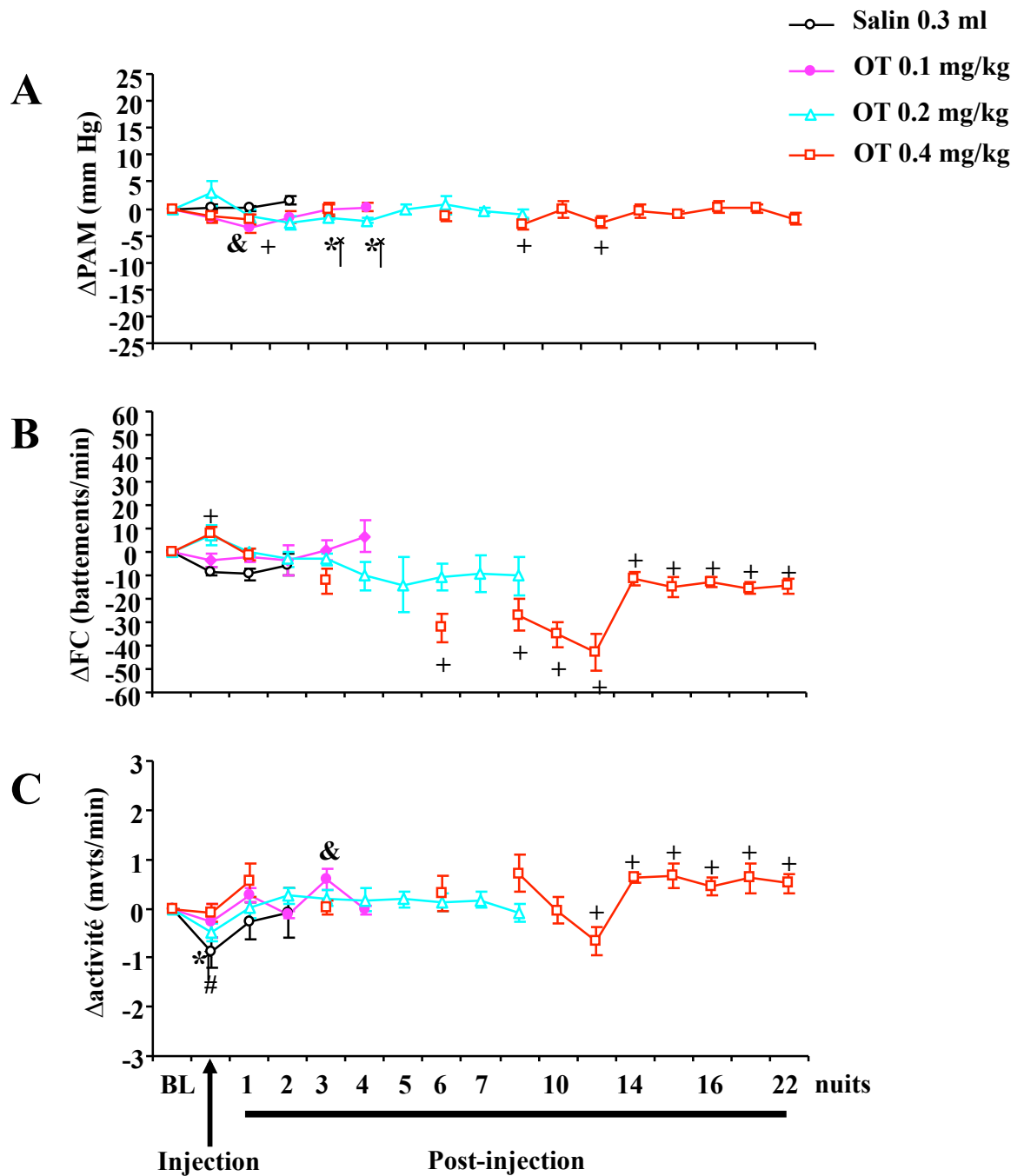


Fig. 13. Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1; 0.2; et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). # $P < 0.05$; & $P < 0.05$; * $P < 0.05$; † $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

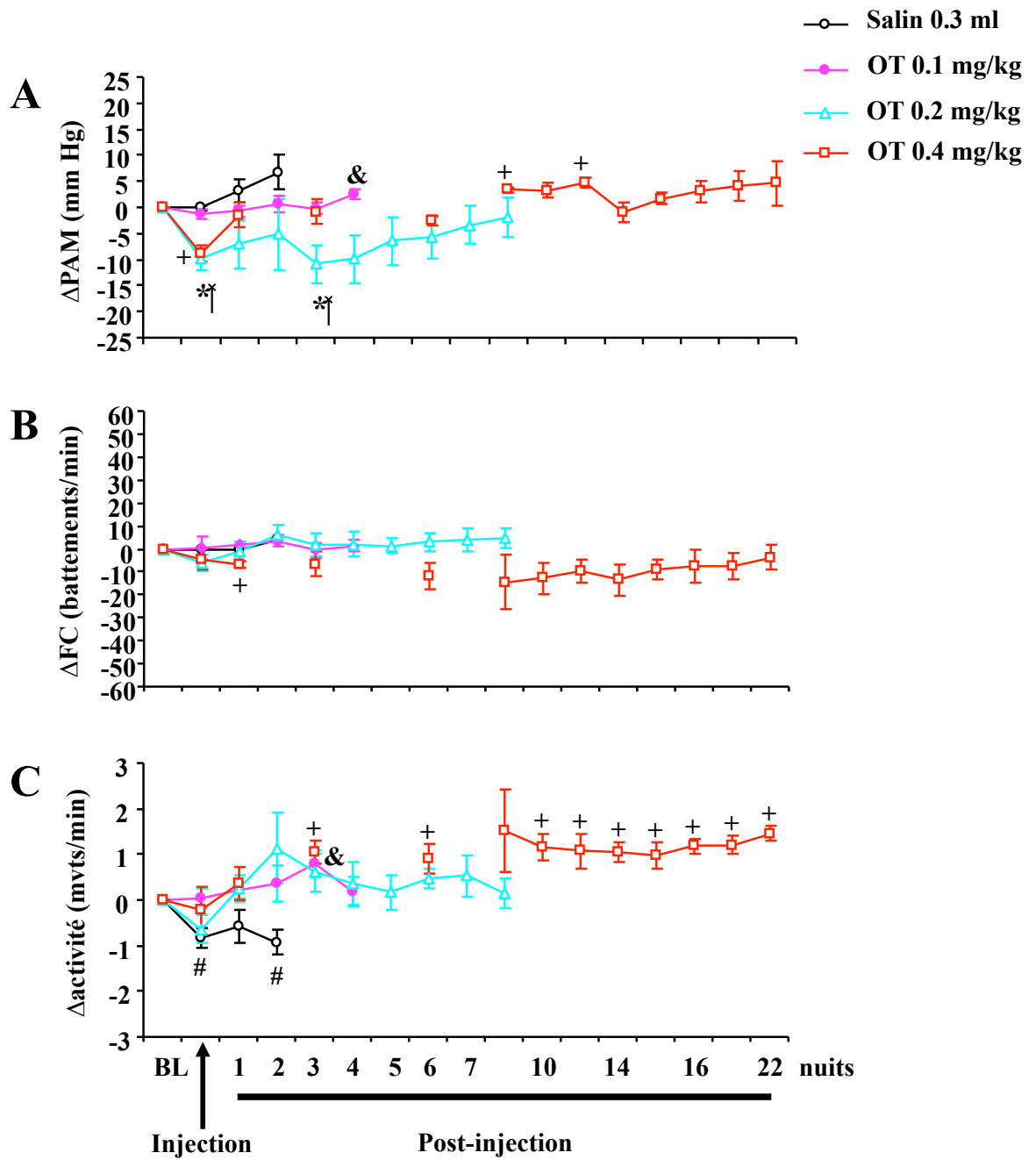


Fig. 14. Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à une injection unique en i.v. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.1; 0.2; et 0.4 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). # $P < 0.05$; & $P < 0.05$; * $P < 0.05$; † $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

III.2. Injection s.c.

III.2.1 Effets diurnes de l'OT en s.c.

Les figures (15-18) présentent les changements observés au niveau de la PAM, de la FC et de l'activité chez les rats SD et SHR suite aux 5 injections consécutives d'OT en s.c. (une injection par jour). A partir du 5^{ème} jour de traitement, on observe avec l'OT 1 mg/kg/jour, une diminution prolongée de la PA qui dure tout le reste de la période de l'expérience (7 jours). La PAM la plus basse est observée au jour 2 post-injections (-7.2 ± 2.4 mm Hg). Cette dose a aussi amené une diminution significative ($P < 0.05$), et de longues durées (6 jours après les injections), de la FC (Fig. 15.B) et la valeur la plus basse est au jour 4 post-injections (-37.47 ± 8.8 battements/min). Toutefois, l'OT 0.5 mg/kg/jour n'a ni effet sur la PA ni sur la FC durant toute la période de l'expérience chez les SD.

Quant à l'activité (Fig. 15.C) on observe une diminution aux jours post-injections avec OT 1 mg/kg alors qu'avec 0.5 mg/kg/jour on note une augmentation transitoire le 1^{er} jour d'injection (0.69 ± 0.2 mouvements/min) ($P < 0.05$) puis un retour à la normale.

Chez les SHR, on remarque une diminution importante de la PAM ($P < 0.05$) (Fig. 16.A). La plus basse pression est de (-16.3 ± 2.6 mm Hg) avec OT 1 mg/kg/jour. La diminution de PAM a duré de la 2^{ème} journée d'injection à la 2^{ème} journée post. Cette diminution importante a été notée autant pour la dose de 1 mg/kg/jour que pour celle de 0.5 mg/kg/jour; l'effet de cette dernière dose est absent chez les rats SD. Quant à la FC, chez les SHR il a été aussi observé une diminution (valeur atteignant -24.55 ± 3.5 battements/min au 2^{ème} jour post-injections) avec 1 mg/kg/jour mais de façon moins importante que chez les SD (-37.47 ± 8.8 battements/min). La diminution de la FC avec OT

1 mg/kg a commencé à partir du 1^{er} jour post-injections et ce pour tout le reste du temps de l'expérience (Fig. 16.B).

La dose de 0.5 mg/kg/jour a quant à elle entraîné une variation diphasique de la FC et de l'activité avec une augmentation en période d'injection et une diminution en post-injection (Fig. 16.B) et (Fig. 16.C) respectivement.

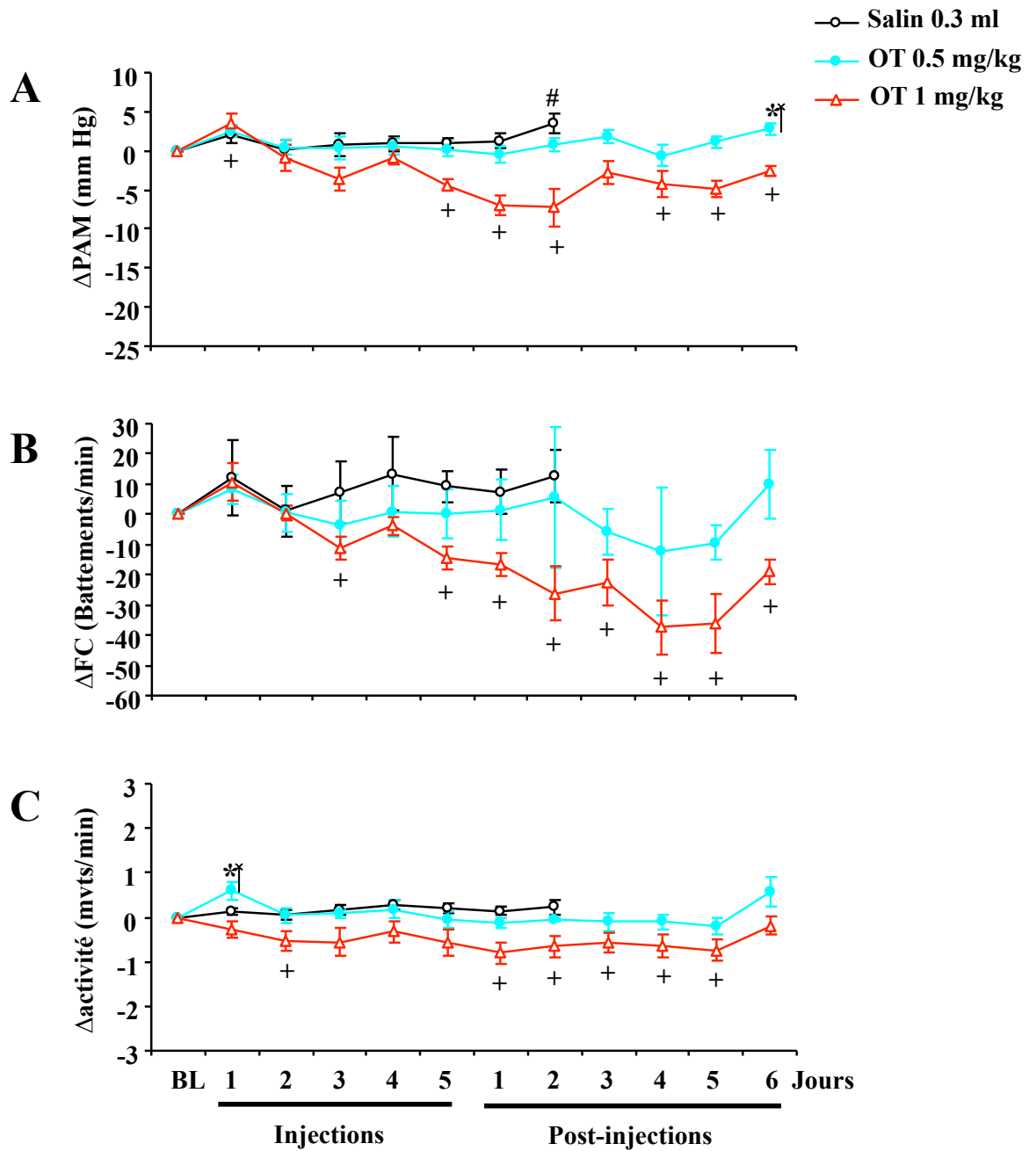


Fig. 15. Variations diurnes de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à 5 injections consécutives en s.c. (une injection par jour) de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). * $P < 0.05$; # $P < 0.05$; + $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

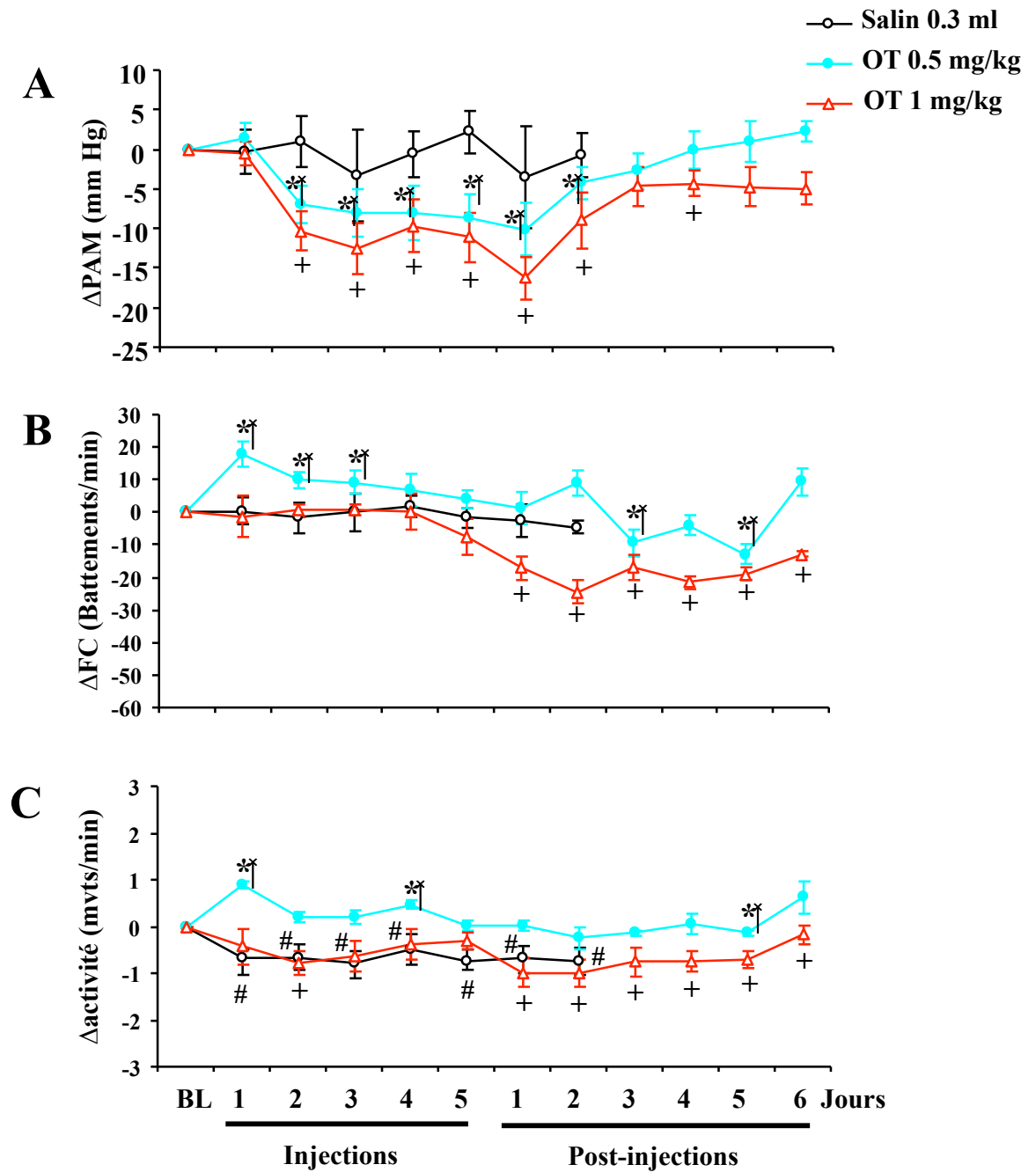


Fig. 16. Variations diurnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à 5 injections consécutives (une injection par jour) en s.c. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). * $P < 0.05$; # $P < 0.05$; + $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

III.2.2 Effets nocturnes de l'OT en s.c.

Pendant la nuit chez les SD, la PAM (Fig. 17.A) a diminué légèrement de la 4^{ème} nuit d'injection à la 1^{ère} nuit post-injections ($P < 0.05$) et la plus basse PAM atteinte est de 3.6 ± 0.8 mm Hg. La diminution de la PAM est accompagnée d'une augmentation transitoire (nuit 1 d'injection) de la FC (OT 0.5 mg/kg : 18 ± 5.9 battements/min; OT 1 mg/kg : 8.62 ± 2.2 battements/min) suivie d'une diminution à la nuit 3 post-injection pour 0.5 mg/kg/jour et pour 1 mg/kg à partir de la 4^{ème} nuit d'injection (Fig. 17.B). La FC la plus basse est observée avec OT 1 mg/kg est de (-23.34 ± 6.6) battements/min). Quant à l'activité (Fig. 17.C), elle a diminué significativement dès la 1^{ère} journée d'injection aussi bien avec la dose 0.5 mg/kg qu'avec 1 mg/kg. La diminution de l'activité a duré seulement la période d'injection et il y a normalisation à partir de la 1^{ère} journée post-injection jusqu'à la fin de l'expérience.

Chez les SHR, on observe une diminution importante de la PA (Fig. 18.A) similaire à celle obtenue en journée. La diminution de la PA (OT 0.5 mg/kg : -10.2 ± 3.4 mm Hg; OT 1 mg/kg : -16.3 ± 2.6 mm Hg) a été beaucoup plus observé en période d'injection chez les SHR contrairement aux SD où la diminution a été plus observée post-injection. La diminution de la PA s'est accompagnée d'une diminution de la FC (Fig. 18.B) présente avec 0.5 mg/kg qu'avec 1 mg/kg ce qui est une observation inverse de ce qu'on note chez les SD (Fig. 17.B). L'OT n'a pas eu d'effets sur l'activité des SHR pendant les nuits (Fig. 18.C).

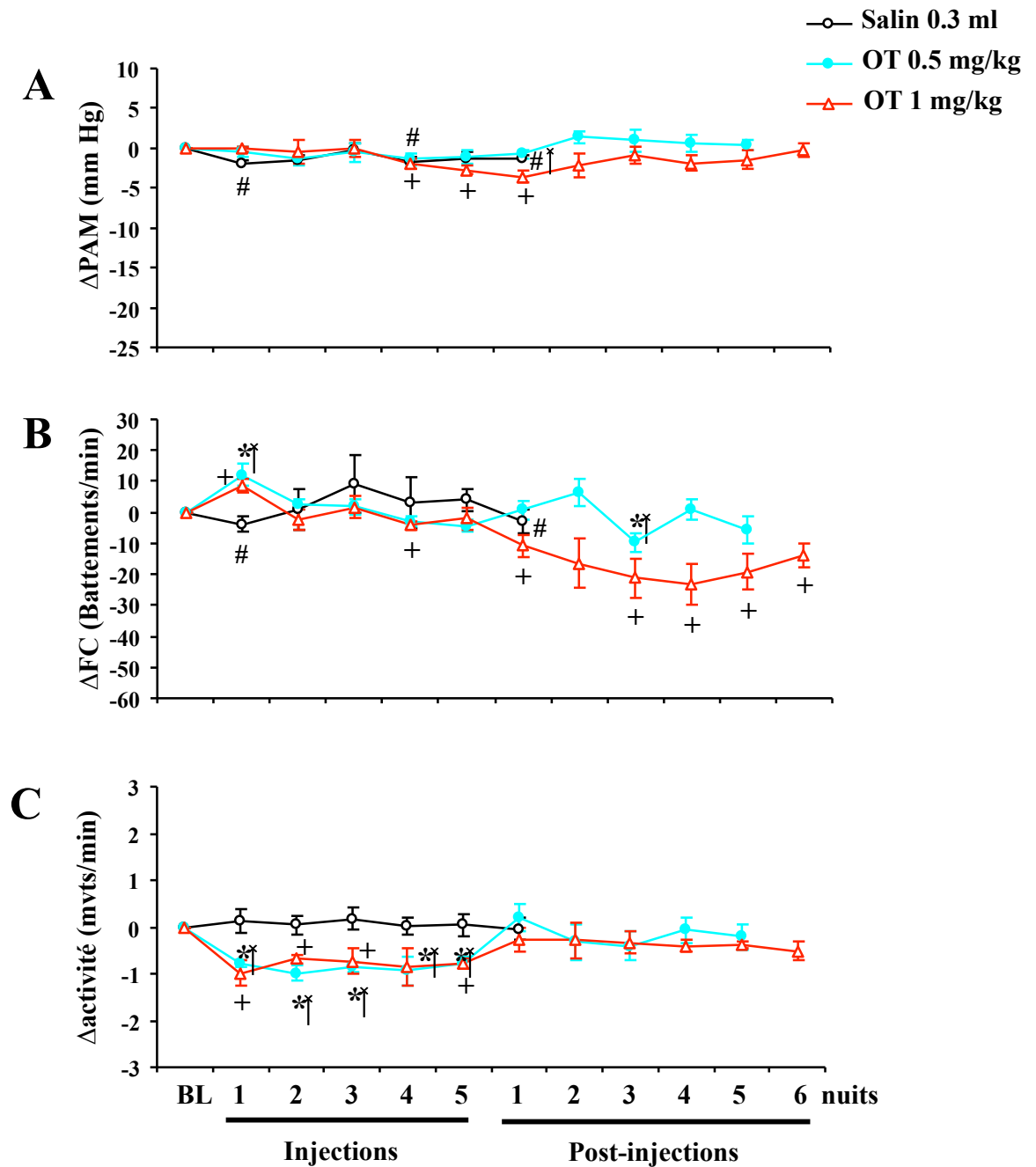


Fig. 17. Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SD suite à 5 injections consécutives (une injection par jour) en s.c. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour/0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). * $P < 0.05$; # $P < 0.05$; + $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

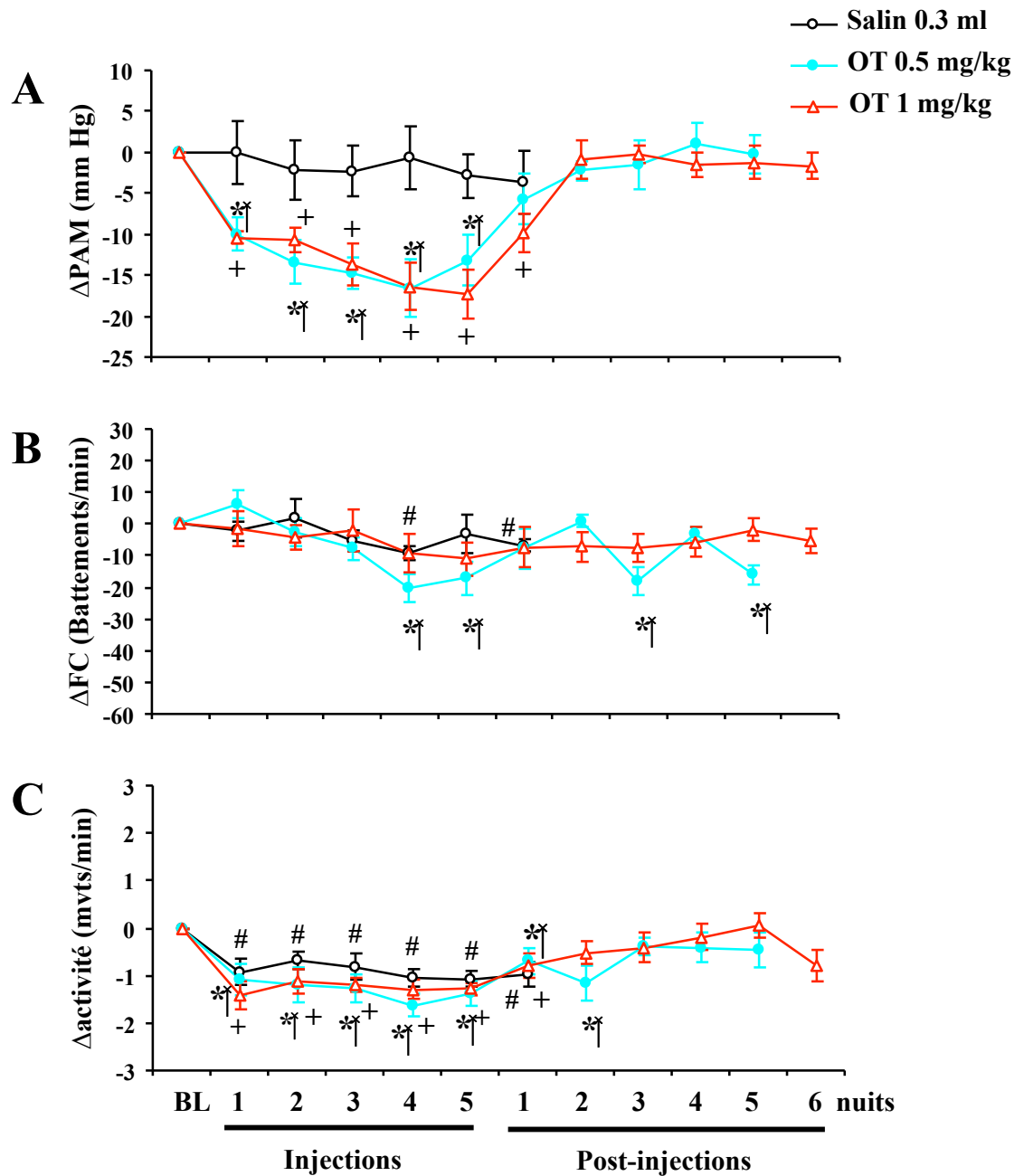


Fig. 18. Variations nocturnes (par rapport au baseline) de la pression artérielle moyenne (A), de la fréquence cardiaque (B) et de l'activité (C) chez les rats SHR suite à 5 injections consécutives (une injection par jour) en s.c. de salin (0.3 ml/jour), d'ocytocine 0.5 et 1 mg/kg/jour dans 0.3 ml de salin. Chaque point représente la moyenne \pm SEM (n = 10). * $P < 0.05$; # $P < 0.05$; + $P < 0.05$ comparés au baseline (valeurs avant les injections).

CHAPITRE IV : DISCUSSION ET CONCLUSION

VI.1. Discussion

Le présent travail est à notre connaissance le premier à explorer par une étude systémique, les effets de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires par télémétrie. Les résultats les plus importants obtenus sont les suivants :

En i.v., la plus petite dose (0.04 mg d'OT/kg/0.3 ml) utilisée pour les effets rénaux a amené une diurèse significative, montre une tendance de natriurèse et une diminution de kaliurèse. Mais, cette dose, est sans effets sur la PA, augmente la FC en journée chez les SHR et la diminue les nuits. Les doses élevées en i.v. (0.1, 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT) ont augmenté la PA, la FC et l'activité juste après l'injection des rats ce qui serait dû aux effets d'injection. Dans les 5 min suivant l'augmentation il y a une diminution de ces paramètres ce qui est plus rapide avec 0.2 et 0.4 mg/kg pour la FC et laisse penser à une possible action de l'OT sur le stress d'injection. 0.2 et 0.4 mg/kg d'OT ont diminué la PA chez les SHR et seulement les nuits chez les SD.

Les doses de 0.5 et 1 mg/kg injectée en s.c. ont diminué significativement la PA chez les SHR. Mais, chez les SD c'est l'OT dose de 1 mg/kg qui a amené une baisse de PA. À l'exception de OT 0.5 mg/kg/jour qui a augmenté la FC et l'activité chez les SHR en journée et ce au cours des injections, l'OT en s.c. a également entraîné une diminution de la FC et de l'activité.

VI.1.1. Injection i.v.

-Effet rénaux de l'OT

En ce qui concerne les effets rénaux de l'OT, nos résultats sont en partie en accord avec ceux de Soares et *al.* (166). Ces auteurs ont en effet rapporté que des quantités d'OT

(0.001-0.005 mg/rat, approximativement 0.005-0.025 mg/kg) en i.v. entraînent la diurèse, la natriurèse avec implication de l'ANP local dans les reins et la libération de l'ANP du cœur chez les rats WKY. Selon ces auteurs, cette natriurèse est amenée par la production du NO que provoque l'OT et en conséquence la libération du cGMP qui active les protéines kinases G. Les doses d'OT utilisées pour les injections i.v. par ses auteurs sont près de 2-10 fois plus faibles que la nôtre. Cependant ils ont obtenus une diurèse, une natriurèse et une diminution de kaliurèse significatives alors que dans notre cas, seule la diurèse est significative. Quant à la natriurèse et la kaliurèse dans notre, elles ont plutôt étudié aient une tendance similaire à cette étude. On pourrait expliquer ces résultats par le fait que ces auteurs ont utilisé une souche WKY alors que nous avons utilisé des rats SD. Ainsi, il est possible que les SD soient moins sensibles que les WKY aux effets de l'OT; quoique cela soit difficile à vérifier compte tenu des différences entre nos doses et celles utilisées par les auteurs. De plus il y a de différence dans nos conditions expérimentales. Les auteurs ont dans leurs cas pré-gavé les rats avec de l'eau (2 gavages avec une heure d'intervalle : 5% du poids corporel de chaque animal) avant de commencé leur expérience. De plus ils ont collecté les urines plus fréquemment (chaque tranche de 20 min) que nous et juste pendant 100 min. Dans notre cas nous n'avons pas pré-gavé les animaux avant de commencer notre expérience et donc tous les animaux ne sont pas partis de la même base ce qui expliquerait les variabilités observées dans l'excrétion des ions. Aussi, devons-nous ajouter non seulement la fréquence des collectes d'urine (plus longue dans notre étude : toutes les 60 min contre 20 min) mais aussi le temps total de collecte (long dans notre cas : 180 min contre 100 min) Cette particularité pourrait entraîner la dilution des ions dans un volume

plus grand d'urine et donc une faible concentration qui est à l'origine de la non signification observée. Tenant compte des effets rénaux de l'OT à la dose de 0.04 mg/kg, on peut assumer qu'elle aura aussi des effets cardiovasculaires. Soares et *al.* (166) l'ont d'ailleurs rapporté dans leur travail cité plus haut. Ce sont ces observations qui ont constitué le point de départ de notre étude sur l'effet de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires.

-Effets cardiovasculaires

Dans notre étude, les effets hémodynamiques aigus de l'OT ont été observés dès les 1^{ères} minutes après injection en i.v. puis commence ensuite un retour à la normal voire une diminution. Ces changements sont similaires à ceux obtenus par Petersson et *al.* (156) qui ont observé une augmentation transitoire suivi d'une diminution suite à une injection d'OT de 1 mg/kg en s.c. à des rats femelles ovariectomisés. A notre avis, ces résultats sont liés aux actions centrales et périphériques de l'OT. L'OT peut avoir une influence hémodynamique en agissant sur ses récepteurs dans le système nerveux central et les vaisseaux sanguins. L'OT agirait par voie centrale en traversant la barrière encéphalique. En effet, Jones et *al.* (169) ont montré qu'en injectant de l'OT à des cobayes, le maintien d'une concentration plasmatique importante de ce peptide entraîne la traversée de la barrière encéphaliques. De plus, il a été montré que des neurones ocytocinergiques sont projetés dans différentes régions du cerveau et la suggestion que l'OT contrôlerait la PA a suscité différents essais pour tester l'implication de ces régions dans la régulation de la PA. C'est ainsi que Riphagen et *al.* (170) ont montré que l'injection intrathécale de différentes

doses de l'OT entraîne une augmentation de la FC et quelque fois une légère et significative augmentation de la PA. Ces effets seraient dus selon eux à une activation des récepteurs ocytocinergiques situés sur les préganglions des neurones sympathiques de la moelle épinière. De plus il a été montré que des micro-injections d'OT à des doses aussi faibles que : 0.1; 1.0 et 10.0 ng dans le noyau du tractus solitarius (NTS) des rats anesthésiés, entraînent une augmentation de la PA et de la FC (171), (172). L'OT aurait non seulement des actions centrales mais elle interviendrait aussi de façon périphérique. Cette action périphérique peut être directe par les récepteurs de l'OT situé dans le cœur ou les vaisseaux (173) ou indirecte par les peptides natriurétiques.

En effet, notre laboratoire a montré les effets directs de l'OT sur le cœur en injectant l'OT ou l'OT précédé de l'OTA à des SHR ovariectomisés (173). Par cette étude, il a été rapporté que le blocage de l'OTR par l'OTA entraînait des effets néfastes importants du ventricule gauche des rats et l'aggravation de la fibrose. L'OT pourrait également agir sur les OTR des vaisseaux. Cela a été montré par Altura & Altura (174) qui ont suggéré que l'OT amène une légère vasoconstriction aux seuils 10^{-7} - 10^{-5} M mais peut entraîner une vasodilatation en présence d'une augmentation du tonus vasculaire du muscle squelettique, hépatique, rénal et splanchnique. Cela entraîne une baisse de pression.

Quant à l'action indirecte de l'OT, il a été montré que l'injection intra-péritonéale ou i.v. de l'OT entraîne une augmentation dose-dépendante de l'ANP plasmatique et que cette augmentation corrèle avec l'excrétion du sodium et du potassium (175). Les auteurs ont rapporté que les mêmes observations sont faites lorsque l'on produit l'expansion du volume sanguin avec une solution isotonique. Toujours selon cette étude l'ANP libéré dans le

plasma agit également comme un puissant vasorelaxant en réduisant la force de contraction du cœur ce qui conduit à rétablissement du volume sanguin.

L'augmentation de la PA dans notre étude est suivie de retour aux valeurs de base qui est plus rapide avec OT par comparaison au contrôle. Cela traduirait la réduction de l'effet du stress d'injection par l'OT. Cela confirme les résultats des travaux de Babygirija *et al.* (176) qui ont montré que face au stress de retardement de vidange stomacal, les souris KO pour l'OT ne peuvent pas restaurer la situation du stress contrairement aux sauvages qui présentaient d'ailleurs un taux élevé de corticotrophin (hormone aidant à la diminution du stress).

L'augmentation transitoire de la PAM et de la FC dans notre étude peut aussi être expliquée par la présence périphérique de récepteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs de l'OT (présence sur les vaisseaux) (161). En effet, il y a une grande ressemblance au niveau de la structure de la VP et de l'OT ainsi que de leur récepteur respectif V1aR et OTR ce qui fait en sorte que ces hormones peuvent se lier de façon réciproque à leur récepteur respectif (135). Mais, alors que l'OTR a une affinité égale pour l'OT et la VP, le récepteur V1 a une affinité de liaison supérieure avec la VP (30 fois plus) qu'avec l'OT (137). L'injection i.v. provoquerait une vasoconstriction de façon périphérique ce qui entraîne la réaction de l'organisme pour rétablir l'équilibre. En outre, on pourrait expliquer cette augmentation initiale par une activation initiale des récepteurs à la VP. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Petty *et al.* (177) qui ont montré qu'une injection i.v. d'OT ($\geq 100\text{ng}$) entraînait une augmentation aiguë de la PA chez les rats WKY non anesthésiés alors que cet effet n'est plus observé lorsqu'une autre isoforme d'OT (OT [Thr⁴, Gly⁷]), n'ayant pas d'affinité

aux récepteurs de la VP, est utilisée. Aussi a-il été démontré qu'une injection i.v. unique d'OT à une dose de 1 µg entraîne une augmentation de PA (178). Le même groupe rapporte que même une plus faible dose d'OT (0.001 mg) amène une augmentation de la PA chez les rats mâles WKY et que cela résulte du couple récepteur de OT et de VP qui est activé réciproquement l'un par l'agoniste de l'autre.

Après l'augmentation transitoire de PA on remarque une diminution importante de la PAM chez tous animaux (plus accentuée chez SHR) avec la dose de 0.2 mg/kg en i.v. alors que 0.1 mg/kg en i.v. amène une baisse chez les SD seulement. La dose de 0.2 mg/kg apparaît comme une dose optimale en i.v. et agirait peut être par voie centrale en inhibant les neurones pré ganglionnaires sympathiques (55). Compte tenu des quantités importantes d'OT administrées, et du fait que 0.2 % d'OT traverserait la barrière encéphalique (169), on peut suggérer que 0.0004 mg/kg, soit 0.2 % de la dose de 0.2 mg/kg, aurait traversé la barrière encéphalique. L'intervention du système nerveux central dans la régulation de la PA n'est pas encore bien élucidée pour ce qui est de l'OT. Par ailleurs, on sait que les neurones ocytocinergiques sont projetés dans différents noyaux de l'hypothalamus dont le noyau moteur dorsal (NMD). De plus, il a été montré que l'application d'OT dans différentes régions du système nerveux central à des effets sur les paramètres cardiovasculaires. L'OT injectée dans le NMD entraîne une excitation des neurones cholinergiques et la bradycardie (179), (180). Une stimulation électrique du noyau paraventriculaire diminue la PA ce qui serait du fait des neurones ocytocinergiques qui bloquent donc l'action des neurones préganglionnaires sympathiques (55), (181). Le système parasympathique et sympathique intervient dans la régulation autonome de la PA.

C'est ainsi que toute influence sur l'une ou l'autre branche du système amène une fluctuation des paramètres cardiovasculaires (182). La branche sympathique étant noradrénergique son blocage serait à la base de diminution de PA observée. Aussi, selon les régions du cerveau, l'OT entraîne soit une inhibition ou une activation du système parasympathique et soit une inhibition ou une activation du système sympathique. Ainsi, dans le NTS, l'OT amènerait l'inhibition du système parasympathique et donc une tachycardie et augmentation de PA. En effet, Matsuguchi *et al.* (119) puis Ondrejckova *et al.* (15, 172) ont montré que des micro-injections d'OT dans le NTS entraînaient une vasoconstriction, une tachycardie et une augmentation significative de PA. Par contre, dans le NMD, c'est le système sympathique qui est inhibé ce qui amène une bradycardie qui peut être bloquée par l'OTA et l'atropine (180).

Mise à part l'effet hypotenseur de l'OT dans le système nerveux central, l'OT cardiaque pourrait également contribuer à ce résultat. C'est ainsi qu'il a été montré que l'OT se fixe sur ses récepteurs au niveau du cœur et induit la sécrétion de l'ANP (7). Cette hormone est sécrétée dans le cœur suite à son étirement ou à une augmentation de sa contractilité (183), (7). L'ANP, qui est vasodilatatrice, intervient dans le système cardiovasculaire et diminue le rythme cardiaque et la PA. Ce mécanisme expliquerait la diminution de la FC observée et qui est plus remarquable les nuits avec la dose la plus élevée (0.4 mg/kg).

Les doses de 0.2 et 0.4 mg/kg ont augmenté la FC principalement en journée. Ces résultats sont en accord avec les résultats de Yang *et al.* (184). Ces derniers ont montré que l'application de 2 mg d'OT à la moelle épinière entraîne une augmentation de la FC. Les doses importantes utilisées traverseraient donc la barrière encéphalique pour agir sur le

système sympathique et entrainer l'augmentation de la FC. Ces effets obtenus en journée pourraient aussi être le faite de la sensibilité des baroréflexes. En effet, Schlor et *al* (185) ont rapporté qu'en journée la sensibilité des baroréflexes est faible (185). Donc, la faible sensibilité des baroréflexes entrainerait leur faible intervention dans les fonctions cardiovasculaires et favoriserait l'augmentation de la FC observée. Abondant dans le même sens, Conway et *al.* (186) ont montré que le stress de l'éveil mental chez les humains n'est pas bénéfique pour les fonctions réflexes des barorécepteurs qu'il diminue.

VI.1.2. Injection s.c.

Suite aux injections s.c. les paramètres cardiovasculaires ont subi des changements différents de ce qui est observé dans le cas des i.v. En s.c. nous n'avions pas eu d'augmentation transitoire de PA. Chez les SD c'est 1 mg/kg seulement qui a diminué la PA. Mais chez les SHR, aussi bien 0.5 mg/kg et 1 mg/kg ont diminué de façon importante la PA. Ces résultats sont en accord avec ceux de Petersson et *al.* (155) qui ont observé des effets semblables aux nôtres en injectant des doses aussi importantes à des rats SHR. Cette diminution de la PAM serait aussi due comme expliqué précédemment à l'action centrale de l'OT.

Quant à la FC, on observe en s.c. une diminution chez tous les animaux sauf en journée chez les SHR. Ces résultats différents de ceux de Petersson et *al.* (155) puisque ceux-ci ont montré que l'injection d'OT à des doses semblables n'avaient pas d'effets sur la FC. Les résultats obtenus par ces derniers seraient dus à leur méthode de mesure « tail cuff » qui n'est pas aussi précise que la nôtre. En effet, la mesure par « tail cuff » met en contact les

opérateurs avec les animaux ce qui est source de stress pour ces derniers et aurait influencé les résultats des chercheurs. L'action centrale de l'OT expliquerait nos résultats. En effet, Higa et *al.* (57) ont suggéré que le contrôle de la FC par l'OT était spécifiquement neuronal. Cela a été montré par l'injection de l'OT et de l'OTA dans le liquide cébrospinal du 4^{ème} ventricule qui n'a apporté aucun changement au niveau des barorécepteurs. Aussi a-t-il été montré que l'activation du récepteur de l'OT dans le NTS/NMD améliore le réflexe de bradycardie sans changement dans celui de la tachycardie. Tous cela expliquerait la diminution de la FC observée. On pourrait également l'expliquer comme pour la PA au fait de l'action directe de l'OT sur le cœur. Mukaddam-Daher et *al.* (58) ont montré en perfusant l'oreillette droite isolée du cœur des chiens métis adultes par l'OT que cette dernière a diminué la force et le rythme de contraction du cœur. Pour ces auteurs, l'OT a induit les effets observés par le biais de ces récepteurs au niveau du cœur et que ces récepteurs seraient situés sur les neurones cholinergiques intrinsèques du cœur ce qui entraîne la libération de l'acétylcholine, la diminution de la FC et de la force de contraction.

Par contre l'augmentation de la FC obtenue durant la journée chez les SHR pourrait être l'effet du stress d'injection. En effet, l'OT est administrée en journée aux rats et compte tenu de la forte sensibilité des SHR (167) et du fait de l'altération de la fonction du réflexe barorécepteur (187), ces rats ne peuvent pas contrôler leur FC dès les premières heures d'injection. Les diminutions importantes de PA observées chez les SHR seraient aussi dues à l'altération de la fonction réflexe des barorécepteurs ce qui fait que ces derniers ne peuvent plus jouer leur rôle de contrôleur. En effet, cela a été démontré par Thomas *al.*

(188). Ces auteurs ont montré que l'infusion de l'ANP à des SHR et à des rats WKY puis l'administration à ces rats de médicaments hypotenseurs et hypertenseurs conduisent chez les WKY à une amélioration de la bradycardie due aux baroréflexes fonctionnels chez les WKY contrairement aux SHR (188). L'OT menant son action sur le cœur par la sécrétion de l'ANP, cela n'a pas été donc possible chez les SHR dont les baroréflexes sont altérés. Cette facilitation du réflexe de bradycardie cardio-pulmonaire chez les rats normotendus permettait aux SD dans notre cas de vite réagir pour résister à la baisse de PA de l'OT. Les diminutions plus importantes de PA observées chez les SHR s'expliqueraient par l'absence de cette capacité chez ces derniers.

L'activité locomotrice spontanée des animaux est aussi observée pendant l'expérience. La diminution de l'activité observée chez les animaux (sauf avec l'OT 0.5 mg/kg en journée) est en accord avec celle de la PA. Autrement dit une activité motrice élevée entraînerait une augmentation la FC et aussi de la PA. Ces résultats obtenus pour l'activité motrice pourraient être expliquée par la traversée de l'OT par la barrière encéphalique et son action au niveau central (169). Nos résultats sont concordants avec ceux obtenus par Peterson et *al.* (189) qui ont montré en administration en s.c. de l'OT (0.25-1 mg/kg) que cette celle-ci diminuait l'activité motrice des rats SD mâles.

VI.2. Conclusion et perspectives

Vu l'avancée des recherches sur l'OT, il n'y a plus de doute aujourd'hui que cette hormone n'intervient pas que dans la reproduction et qu'elle joue un rôle important dans le cœur. Beaucoup d'études ont été faites en utilisant différentes souches d'animaux, différentes voies d'administration et différentes doses d'OT. Mais, il n'y a pas unanimité dans les résultats de ces études. Certaines sont arrivées à la conclusion que l'OT augmente la PA et pour d'autres elle la diminue. La présente étude visait à lever cette controverse et montrer avec précision pour la première fois par la technique de télémétrie l'implication de l'OT dans la régulation des paramètres cardiovasculaires comme la PA, la FC et l'activité motrice. Nous avons utilisé pour cette étude deux souches de rats (SD et SHR), deux voies d'administration (s.c. et i.v.) et différentes doses.

Il ressort de notre investigation sur l'OT qu'en i.v. la plus petite dose testée (0.04 mg d'OT/kg/0.3 ml) pour les paramètres rénaux a entraîné une importante diurèse sans avoir d'impact sur la natriurèse et la kaliurèse. A l'exception de 0.4 mg/kg qui a augmenté la PA en journée chez les SD, l'OT 0.1 et 0.2 mg/kg l'ont diminuée. Les doses importantes en i.v. (0.2 et 0.4 mg/kg d'OT) ont diminué la PA chez les SHR.

L'OT 0.5 et 1 mg/kg injectée en s.c. ont diminué de façon importante la PA chez les SHR. Chez les SD c'est la dose de 1 mg/kg qui a amené une baisse de PA. À l'exception de 0.5 mg/kg/jour qui a augmenté la FC et l'activité chez les SHR en journée et ce au cours des injections, l'OT en s.c. a également entraîné une diminution de la FC et de l'activité.

En somme, l'OT est une hormone hypotensive quoiqu'en i.v. les résultats n'aient pas été clairs en journée. Les effets de l'OT sur les paramètres cardiovasculaires sont plus

puissants les nuits qu'en journée et dépend de la dose; les rats SHR sont plus sensibles aux effets de l'OT que les normotendus et l'effet hypotenseur de l'OT est plus marqué par en s.c. qu'en i.v. Cette dernière observation serait due au fait que la demi-vie de l'OT est très courte (5-10 min) une fois entrée dans le sang. Donc l'OT en i.v. se dégraderait vite étant rapidement dans le sang alors qu'en s.c. ou la libération dans le sang est lente, la dégradation de la quantité injectée est aussi lente ce qui entrainerait l'efficacité de réponse observée avec cette voie d'injection.

Comme perspective nous proposons que la même étude soit reprise avec une modification dans la méthodologie. En effet, avec la présente étude nous administrions différentes doses aux mêmes rats et suite à chaque dose on attend le retour à la normale avant de procéder à une autre. Il est donc difficile de dire si les résultats d'une dose ne sont pas influencés par ceux de la dose précédente. Nous proposons donc une méthode où différents groupes de rats recevront différentes doses d'OT au même moment ce qui donnerait des résultats véritablement indépendants.

Bibliographie

1. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 1):1097-102.
2. Wright JT, Jr., Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005;293(13):1595-608.
3. Young DB. 2010.
4. Lichardus B, Ponec J. On the role of the hypophysis in the renal mechanism of body fluid volumes regulation. *Endokrinologie*. 1973;61(3):403-12.
5. Balment RJ, Brimble MJ, Forsling ML, Musabayane CT. The influence of neurohypophysial hormones on renal function in the acutely hypophysectomized rat. *J Physiol*. 1986;381:439-52.
6. McCann SM, Antunes-Rodrigues J, Jankowski M, Gutkowska J. Oxytocin, vasopressin and atrial natriuretic peptide control body fluid homeostasis by action on their receptors in brain, cardiovascular system and kidney. *Prog Brain Res*. 2002;139:309-28.
7. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(21):11704-9.
8. Carew M, Molnar-Szakacs H, Walsh P. Hypertension in Canada. *Can Fam Physician*. 1999;45:1756-8, 66-9.

9. Wagdi P, Horber F. [Differential diagnosis and therapy of secondary hypertension (with special reference to renal artery stenosis) in general practice]. *Praxis (Bern 1994)*. 2000;89(4):133-42.
10. Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011;18(1):13-8.
11. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens Res*. 2010;33(5):381-5.
12. Faye K, Heng LH, Collomp R, Peroux E. [Hypertension and stress]. *J Mal Vasc*. 2003;28(1):4-8.
13. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, Katsouyanni K, Cadum E, et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect*. 2008;116(3):329-33.
14. Hildingh C, Baigi A. The association among hypertension and reduced psychological well-being, anxiety and sleep disturbances: a population study. *Scand J Caring Sci*. 2010;24(2):366-71.
15. Ondrejčáková M, Bakos J, Garafova A, Kovacs L, Kvetnansky R, Jezova D. Neuroendocrine and cardiovascular parameters during simulation of stress-induced rise in circulating oxytocin in the rat. *Stress*. 2010;13(4):314-22.
16. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, Lian J, Kearns PN, El-Mahdy MA, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H388-96.

17. Varela-Carver A, Parker H, Kleinert C, Rimoldi O. Adverse effects of Cigarette Smoke and Induction of Oxidative Stress in Cardiomyocytes and Vascular Endothelium. *Curr Pharm Des.* 2010.
18. Bojanowska E, Stempniak B, Guzek JW. The hypothalamic and neurohypophysial vasopressor and oxytocic activities under conditions of chronic tobacco smoke exposure in the rat. *Acta Physiol Pol.* 1985;36(4):242-7.
19. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):453-62.
20. Guillaume P, Jankowski M, Gianoulakis C, Gutkowska J. Effect of chronic ethanol consumption on the atrial natriuretic system of spontaneously hypertensive rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(9):1653-61.
21. Eapen DJ, Manocha P, Valiani K, Mantini N, Sperling L, McGorisk GM. Alcohol and the Heart: An Ounce of Prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011.
22. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991;338(8765):464-8.
23. Lynch BM, Cerin E, Owen N, Hawkes AL, Aitken JF. Television viewing time of colorectal cancer survivors is associated prospectively with quality of life. *Cancer Causes Control.* 2011.
24. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, et al. Television viewing time independently predicts all-cause and cardiovascular mortality: the EPIC Norfolk study. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):150-9.

25. Barbosa JA, Rodrigues AB, Mota CC, Barbosa MM, Simoes ESAC. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:287-95.
26. Abdel-Megeid FY, Abdelkarem HM, El-Fetouh AM. Unhealthy nutritional habits in university students are a risk factor for cardiovascular diseases. *Saudi Med J.* 2011;32(6):621-7.
27. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension.* 2005;45(4):602-7.
28. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):893-7.
29. Shatat IF, Flynn JT. Relationships between renin, aldosterone, and 24-hour ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res.* 2011;69(4):336-40.
30. Takayanagi Y, Kasahara Y, Onaka T, Takahashi N, Kawada T, Nishimori K. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport.* 2008;19(9):951-5.
31. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S, Michelini LC. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension.* 2005;46(4):1004-9.
32. Mauceri E, Bienkowski C, Hanson KA, Doyle JJ, Jackson J, Bramer S. A health outcome assessment of the cardio metabolic mission health program at novartis. *J Occup Environ Med.* 2011;53(6):647-52.

33. Zamo FS, Barauna VG, Chiavegatto S, Irigoyen MC, Oliveira EM. The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2011.
34. Kirwan LD, Mertens DJ, Kavanagh T, Thomas SG, Goodman JM. Exercise training in women with heart disease: influence of hormone replacement therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(2):185-92.
35. Toda N, Arakawa K. Salt-induced hemodynamic regulation mediated by nitric oxide. *J Hypertens.* 2011;29(3):415-24.
36. Jelakovic B, Vukovic I, Reiner Z. [Arterial hypertension and salt intake]. *Acta Med Croatica.* 2010;64(2):105-10.
37. Susic D, Frohlich ED, Kobori H, Shao W, Seth D, Navar LG. Salt-induced renal injury in SHR is mediated by AT1 receptor activation. *J Hypertens.* 2011;29(4):716-23.
38. Bussemaker E, Hillebrand U, Hausberg M, Pavenstadt H, Oberleithner H. Pathogenesis of hypertension: interactions among sodium, potassium, and aldosterone. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(6):1111-20.
39. Thijssen DH, Scholten RR, van den Munckhof IC, Benda N, Green DJ, Hopman MT. Acute Change in Vascular Tone Alters Intima-Media Thickness. *Hypertension.* 2011.
40. Madhuri V, Chandra S, Jabbar A. Age associated increase in intima media thickness in adults. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2010;54(4):371-5.
41. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003;107(2):346-54.

42. Parker KJ, Hoffman CL, Hyde SA, Cummings CS, Maestriperi D. Effects of age on cerebrospinal fluid oxytocin levels in free-ranging adult female and infant rhesus macaques. *Behav Neurosci.* 2010;124(3):428-33.
43. Keck ME, Hatzinger M, Wotjak CT, Landgraf R, Holsboer F, Neumann ID. Ageing alters intrahypothalamic release patterns of vasopressin and oxytocin in rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12(4):1487-94.
44. Garcia EA, Newhouse S, Caulfield MJ, Munroe PB. Genes and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2003;9(21):1679-89.
45. Pickering GW. The genetic component in high blood pressure. *Triangle.* 1957;3(2):59-66.
46. Cruz-Coke R. Etiology of essential hypertension. *Hypertension.* 1981;3(6 Pt 2):II-191-4.
47. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet.* 2003;361(9369):1629-41.
48. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol.* 1977;106(4):284-5.
49. Longini IM, Jr., Higgins MW, Hinton PC, Moll PP, Keller JB. Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh, Michigan. *Am J Epidemiol.* 1984;120(1):131-44.
50. Marques FZ, Campain AE, Davern PJ, Yang YH, Head GA, Morris BJ. Genes influencing circadian differences in blood pressure in hypertensive mice. *PLoS One.* 2011;6(4):e19203.

51. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1963;27:282-93.
52. Adrian ED, Bronk DW. Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J Physiol.* 1932;74(2):115-33.
53. Henning RJ, Khalil IR, Levy MN. Vagal stimulation attenuates sympathetic enhancement of left ventricular function. *Am J Physiol.* 1990;258(5 Pt 2):H1470-5.
54. Hautamaki H, Piirila P, Haapalahti P, Tuomikoski P, Sovijarvi AR, Ylikorkala O, et al. Cardiovascular autonomic responsiveness in postmenopausal women with and without hot flushes. *Maturitas.* 2011;68(4):368-73.
55. Gilbey MP, Coote JH, Fleetwood-Walker S, Peterson DF. The influence of the paraventriculo-spinal pathway, and oxytocin and vasopressin on sympathetic preganglionic neurones. *Brain Res.* 1982;251(2):283-90.
56. Pardini BJ, Lund DD, Schmid PG. Organization of the sympathetic postganglionic innervation of the rat heart. *J Auton Nerv Syst.* 1989;28(3):193-201.
57. Higa KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(2):R537-45.
58. Mukaddam-Daher S, Yin YL, Roy J, Gutkowska J, Cardinal R. Negative inotropic and chronotropic effects of oxytocin. *Hypertension.* 2001;38(2):292-6.
59. Bastide M, Ouk T, Plaisier F, Petrault O, Stolc S, Bordet R. Neurogliovascular unit after cerebral ischemia: is the vascular wall a pharmacological target. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32 Suppl 1:S36-9.
60. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1(8):621-36.

61. Guimaraes PB, Alvarenga EC, Siqueira PD, Paredes-Gamero EJ, Sabatini RA, Morais RL, et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling. *Hypertension*. 2011;57(5):965-72.
62. Asakura M, Kitakaze M. [The regulators of vascular tonus]. *Nippon Rinsho*. 2010;68(4):625-30.
63. Yang R, Smolders I, Dupont AG. Blood pressure and renal hemodynamic effects of angiotensin fragments. *Hypertens Res*. 2011;34(6):674-83.
64. Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Robertson JJ. Plasma Renin Concentration in Human Hypertension. 1. Relationship between Renin, Sodium, and Potassium. *Br Med J*. 1965;2(5454):144-8.
65. Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Iwai N, Murray JJ, Hasegawa M, et al. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature*. 1991;351(6323):230-3.
66. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Schindler O, et al. [Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid]. *Experientia*. 1954;10(3):132-3.
67. Samavat S, Ahmadpoor P. Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(2):71-6.
68. Sugiyama T, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Gochou N, Hirono Y, Tateno T, et al. Aldosterone induces angiotensin converting enzyme gene expression via a JAK2-dependent pathway in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 2005;146(9):3900-6.
69. Rasmussen MS, Simonsen JA, Sandgaard NC, Hoiland-Carlsen PF, Bie P. Effects of oxytocin in normal man during low and high sodium diets. *Acta Physiol Scand*. 2004;181(2):247-57.

70. Rodriguez-Pascual F, Busnadiego O, Lagares D, Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system. *Pharmacol Res.* 2011;63(6):463-72.
71. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86(8):485-98.
72. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:851-76.
73. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990;348(6303):730-2.
74. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature.* 1990;348(6303):732-5.
75. Hunter JC, Zeidan A, Javadov S, Kilic A, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Nitric oxide inhibits endothelin-1-induced neonatal cardiomyocyte hypertrophy via a RhoA-ROCK-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;47(6):810-8.
76. Huang Y, Zhang H, Shao Z, O'Hara KA, Kopilas MA, Yu L, et al. Suppression of endothelin-1-induced cardiac myocyte hypertrophy by PPAR agonists: role of diacylglycerol kinase zeta. *Cardiovasc Res.* 2011.
77. Mohr E, Hillers M, Ivell R, Haulica ID, Richter D. Expression of the vasopressin and oxytocin genes in human hypothalami. *FEBS Lett.* 1985;193(1):12-6.
78. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(10):406-10.
79. Orloff J, Handler JS. The similarity of effects of vasopressin, adenosine-3',5'-phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder. 1962. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1623-30.

80. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122-5.
81. Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci*. 1999;113(5):1071-9.
82. de Wied D, Diamant M, Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Front Neuroendocrinol*. 1993;14(4):251-302.
83. Engelmann M, Wotjak CT, Neumann I, Ludwig M, Landgraf R. Behavioral consequences of intracerebral vasopressin and oxytocin: focus on learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(3):341-58.
84. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94.
85. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED, Jr., et al. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med*. 1984;77(6):1069-75.
86. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Isolation and identification of a high molecular weight brain natriuretic peptide in porcine cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157(1):402-9.
87. Kambayashi Y, Nakao K, Itoh H, Hosoda K, Saito Y, Yamada T, et al. Isolation and sequence determination of rat cardiac natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;163(1):233-40.

88. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Fukai D, Maeda Y, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1997;134(5 Pt 1):910-6.
89. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4239-44.
90. Tawaragi Y, Fuchimura K, Nakazato H, Tanaka S, Minamino N, Kangawa K, et al. Gene and precursor structure of porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172(2):627-32.
91. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;168(2):863-70.
92. Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology.* 1991;129(2):1104-6.
93. Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells--evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology.* 1993;133(6):3038-41.
94. Vigne P, Frelin C. C-type natriuretic peptide is a potent activator of guanylate cyclase in endothelial cells from brain microvessels. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;183(2):640-4.
95. Bjenning C, Takei Y, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S, Hazon N. A C type natriuretic peptide is a vasodilator in vivo and in vitro in the common dogfish. *J Endocrinol.* 1992;133(2):R1-4.

96. Antunes-Rodrigues J, Favaretto AL, Ballejo G, Gutkowska J, McCann SM. ANP as a neuroendocrine modulator of body fluid homeostasis. *Rev Bras Biol.* 1996;56 Su 1 Pt 2:221-31.
97. Hou YC, Janczuk A, Wang PG. Current trends in the development of nitric oxide donors. *Curr Pharm Des.* 1999;5(6):417-41.
98. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43(2):109-42.
99. Aisaka K, Gross SS, Griffith OW, Levi R. NG-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthesis, is a potent pressor agent in the guinea pig: does nitric oxide regulate blood pressure in vivo? *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;160(2):881-6.
100. Gutkowska J, Broderick TL, Bogdan D, Wang D, Lavoie JM, Jankowski M. Downregulation of oxytocin and natriuretic peptides in diabetes: possible implications in cardiomyopathy. *J Physiol.* 2009;587(Pt 19):4725-36.
101. Puzserova A, Kopincova J, Bernatova I. [Endothelial (dys)function in the experimental model of primary hypertension]. *Cesk Fysiol.* 2010;59(1):4-14.
102. Pravenec M, Kurtz TW. Recent advances in genetics of the spontaneously hypertensive rat. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(1):5-9.
103. Pravenec M, Kurtz TW. Molecular genetics of experimental hypertension and the metabolic syndrome: from gene pathways to new therapies. *Hypertension.* 2007;49(5):941-52.
104. Garcia SI, Alvarez AL, Porto PI, Garfunkel VM, Finkielman S, Pirola CJ. Antisense inhibition of thyrotropin-releasing hormone reduces arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2001;37(2 Part 2):365-70.

105. Jankowski M. Cardiac delivery of interference RNA for thyrotropin-releasing hormone inhibits hypertrophy in spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2011;57(1):26-8.
106. van Tol HH, van den Buuse M, de Jong W, Burbach JP. Vasopressin and oxytocin gene expression in the supraoptic and paraventricular nucleus of the spontaneously hypertensive rat (SHR) during development of hypertension. *Brain Res*. 1988;464(4):303-11.
107. Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: It is also a cardiovascular hormone. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(5):318-25.
108. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249-56.
109. Janssen BJ, Tyssen CM, Duindam H, Rietveld WJ. Suprachiasmatic lesions eliminate 24-h blood pressure variability in rats. *Physiol Behav*. 1994;55(2):307-11.
110. Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO Rep*. 2005;6 Spec No:S9-13.
111. Burnier M. [What are the clinical implications of nocturnal blood pressure?]. *Rev Med Suisse*. 2007;3(124):2007-10.
112. White WB. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl*. 2003;21(6):S9-15.
113. Wang X, Ding X, Su S, Yan W, Harshfield G, Treiber F, et al. Genetic influences on daytime and night-time blood pressure: similarities and differences. *J Hypertens*. 2009;27(12):2358-64.

114. Kalsbeek A, Buijs RM, Engelmann M, Wotjak CT, Landgraf R. In vivo measurement of a diurnal variation in vasopressin release in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995;682(1-2):75-82.
115. Oliver G, Schafer EA. On the Physiological Action of Extracts of Pituitary Body and certain other Glandular Organs: Preliminary Communication. *J Physiol.* 1895;18(3):277-9.
116. Wathes DC. Possible actions of gonadal oxytocin and vasopressin. *J Reprod Fertil.* 1984;71(1):315-45.
117. Du Vigneaud V. Oxytocin, the principal oxytocic hormone of the posterior pituitary gland: its isolation, structure, and synthesis. *Experientia.* 1955(Suppl 2):9-26.
118. Bridges TE, Hillhouse EW, Jones MT. The effect of dopamine on neurohypophysial hormone release in vivo and from the rat neural lobe and hypothalamus in vitro. *J Physiol.* 1976;260(3):647-66.
119. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(6):975-82.
120. Wathes DC, Borwick SC, Timmons PM, Leung ST, Thornton S. Oxytocin receptor expression in human term and preterm gestational tissues prior to and following the onset of labour. *J Endocrinol.* 1999;161(1):143-51.
121. Akerlund M. Vasopressin and oxytocin in normal reproduction and in the pathophysiology of preterm labour and primary dysmenorrhoea. Development of receptor antagonists for therapeutic use in these conditions. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004;49:18-21.
122. Lopez Bernal A. Mechanisms of labour--biochemical aspects. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:39-45.

123. Ashton N, Balment RJ. Sexual dimorphism in renal function and hormonal status of New Zealand genetically hypertensive rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;124(1):91-7.
124. Stoneham MD, Everitt BJ, Hansen S, Lightman SL, Todd K. Oxytocin and sexual behaviour in the male rat and rabbit. *J Endocrinol*. 1985;107(1):97-106.
125. Verbalis JG, Mangione MP, Stricker EM. Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations. *Endocrinology*. 1991;128(3):1317-22.
126. Frayne J, Townsend D, Nicholson HD. Effects of oxytocin on sperm transport in the pubertal rat. *J Reprod Fertil*. 1996;107(2):299-306.
127. Macbeth AH, Stepp JE, Lee HJ, Young WS, 3rd, Caldwell HK. Normal maternal behavior, but increased pup mortality, in conditional oxytocin receptor knockout females. *Behav Neurosci*. 2010;124(5):677-85.
128. Jankowski M, Hajjar F, Kawas SA, Mukaddam-Daher S, Hoffman G, McCann SM, et al. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14558-63.
129. Patchev VK, Schlosser SF, Hassan AH, Almeida OF. Oxytocin binding sites in rat limbic and hypothalamic structures: site-specific modulation by adrenal and gonadal steroids. *Neuroscience*. 1993;57(3):537-43.
130. Quinones-Jenab V, Jenab S, Ogawa S, Adan RA, Burbach JP, Pfaff DW. Effects of estrogen on oxytocin receptor messenger ribonucleic acid expression in the uterus, pituitary, and forebrain of the female rat. *Neuroendocrinology*. 1997;65(1):9-17.
131. Adan RA, Van Leeuwen FW, Sonnemans MA, Brouns M, Hoffman G, Verbalis JG, et al. Rat oxytocin receptor in brain, pituitary, mammary gland, and uterus: partial sequence and immunocytochemical localization. *Endocrinology*. 1995;136(9):4022-8.

132. Tribollet E, Barberis C, Dreifuss JJ, Jard S. Autoradiographic localization of vasopressin and oxytocin binding sites in rat kidney. *Kidney Int.* 1988;33(5):959-65.
133. Paquin J, Danalache BA, Jankowski M, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin induces differentiation of P19 embryonic stem cells to cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(14):9550-5.
134. Phalipou S, Cotte N, Carnazzi E, Seyer R, Mahe E, Jard S, et al. Mapping peptide-binding domains of the human V1a vasopressin receptor with a photoactivatable linear peptide antagonist. *J Biol Chem.* 1997;272(42):26536-44.
135. Chini B, Manning M. Agonist selectivity in the oxytocin/vasopressin receptor family: new insights and challenges. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 4):737-41.
136. Kawada T, Kanda A, Minakata H, Matsushima O, Satake H. Identification of a novel receptor for an invertebrate oxytocin/vasopressin superfamily peptide: molecular and functional evolution of the oxytocin/vasopressin superfamily. *Biochem J.* 2004;382(Pt 1):231-7.
137. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care.* 2003;7(6):427-34.
138. Decety J. The neurodevelopment of empathy in humans. *Dev Neurosci.* 2010;32(4):257-67.
139. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage.* 2004;21(3):1155-66.
140. Jenkins JS, Ang VT, Hawthorn J, Rossor MN, Iversen LL. Vasopressin, oxytocin and neurophysins in the human brain and spinal cord. *Brain Res.* 1984;291(1):111-7.

141. Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, Ayers G, Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci*. 1994;108(6):1163-71.
142. Francis DD, Champagne FC, Meaney MJ. Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(12):1145-8.
143. Kato N, Yamasue H, Watanabe K, Jinde S, Sadamatsu M. [Autism spectrum disorders--recent advances in the research on the impairment in social communication]. *Brain Nerve*. 2010;62(9):975-86.
144. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):728-31.
145. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*. 2005;435(7042):673-6.
146. Jankowski M, Danalache B, Wang D, Bhat P, Hajjar F, Marcinkiewicz M, et al. Oxytocin in cardiac ontogeny. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(35):13074-9.
147. Gassanov N, Er F, Zagidullin N, Jankowski M, Gutkowska J, Hoppe UC. Retinoid acid-induced effects on atrial and pacemaker cell differentiation and expression of cardiac ion channels. *Differentiation*. 2008;76(9):971-80.
148. Fathi F, Murasawa S, Hasegawa S, Asahara T, Kermani AJ, Mowla SJ. Cardiac differentiation of P19CL6 cells by oxytocin. *Int J Cardiol*. 2009;134(1):75-81.
149. Kim YS, Kwon JS, Hong MH, Kim J, Song CH, Jeong MH, et al. Promigratory activity of oxytocin on umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Artif Organs*. 2010;34(6):453-61.

150. Paton DN, Watson A. The actions of pituitrin, adrenalin and barium on the circulation of the bird. *J Physiol.* 1912;44(5-6):413-24.
151. Gaddum JH. Some properties of the separated active principles of the pituitary (posterior lobe). *J Physiol.* 1928;65(4):434-40.
152. Nakano J, Fisher RD. Studies on the Cardiovascular Effects of Synthetic Oxytocin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1963;142:206-14.
153. Hendricks CH, Brenner WE. Cardiovascular effects of oxytocic drugs used post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108(5):751-60.
154. Petersson M, Alster P, Lundeberg T, Uvnas-Moberg K. Oxytocin causes a long-term decrease of blood pressure in female and male rats. *Physiol Behav.* 1996;60(5):1311-5.
155. Petersson M, Lundeberg T, Uvnas-Moberg K. Oxytocin decreases blood pressure in male but not in female spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst.* 1997;66(1-2):15-8.
156. Petersson M, Lundeberg T, Uvnas-Moberg K. Short-term increase and long-term decrease of blood pressure in response to oxytocin-potentiating effect of female steroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33(1):102-8.
157. Petersson M, Lundeberg T, Uvnas-Moberg K. Oxytocin enhances the effects of clonidine on blood pressure and locomotor activity in rats. *J Auton Nerv Syst.* 1999;78(1):49-56.
158. Wsol A, Cudnoch-Jedrzejska A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Dobruch J. Central oxytocin modulation of acute stress-induced cardiovascular responses after myocardial infarction in the rat. *Stress.* 2009:1.

159. Maier T, Dai WJ, Csikos T, Jirikowski GF, Unger T, Culman J. Oxytocin pathways mediate the cardiovascular and behavioral responses to substance P in the rat brain. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):480-6.
160. Yashpal K, Gauthier S, Henry JL. Oxytocin administered intrathecally preferentially increases heart rate rather than arterial pressure in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1987;20(2):167-78.
161. Desiderio MA, Hanson KM. Splanchnic vascular effects of pharmacologic doses of oxytocin in the canine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1981;166(3):432-7.
162. Tran LD, Montastruc JL, Montastruc P. Effects of lysine-vasopressin and oxytocin on central cardiovascular control. *Br J Pharmacol*. 1982;77(1):69-73.
163. Brooks DP, Share L, Crofton JT, Rockhold RW, Matsui K. Effect of vertebral artery infusions of oxytocin on plasma vasopressin concentration, plasma renin activity, blood pressure and heart rate and their responses to hemorrhage. *Neuroendocrinology*. 1984;38(5):382-6.
164. Kuroski de Bold ML. Atrial natriuretic factor and brain natriuretic peptide gene expression in the spontaneous hypertensive rat during postnatal development. *Am J Hypertens*. 1998;11(8 Pt 1):1006-18.
165. Petty MA. The cardiovascular effects of the neurohypophysial hormone oxytocin. *J Auton Pharmacol*. 1987;7(1):97-104.
166. Soares TJ, Coimbra TM, Martins AR, Pereira AG, Carnio EC, Branco LG, et al. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(1):278-83.
167. McCarty R, Chiueh CC, Kopin IJ. Spontaneously hypertensive rats: adrenergic hyperresponsivity to anticipation of electric shock. *Behav Biol*. 1978;23(2):180-8.

168. Falcao S, Solomon C, Monat C, Berube J, Gutkowska J, Lavoie JL. Impact of diet and stress on the development of preeclampsia-like symptoms in p57kip2 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(1):H119-26.
169. Jones PM, Robinson IC. Differential clearance of neurophysin and neurohypophysial peptides from the cerebrospinal fluid in conscious guinea pigs. *Neuroendocrinology*. 1982;34(4):297-302.
170. Riphagen CL, Pittman QJ. Oxytocin and [1-deamino, 8-D-arginine]-vasopressin (dDAVP): intrathecal effects on blood pressure, heart rate and urine output. *Brain Res*. 1986;374(2):371-4.
171. Diaz-Cabiale Z, Narvaez JA, Garrido R, Petersson M, Uvnas-Moberg K, Fuxe K. Antagonistic oxytocin/alpha2-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractus solitarii: relevance for central cardiovascular control. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(12):1167-73.
172. Matsuguchi H, Sharabi FM, Gordon FJ, Johnson AK, Schmid PG. Blood pressure and heart rate responses to microinjection of vasopressin into the nucleus tractus solitarius region of the rat. *Neuropharmacology*. 1982;21(7):687-93.
173. Jankowski M, Wang D, Danalache B, Gangal M, Gutkowska J. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(2):H265-74.
174. Altura BM, Altura BT. Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle. *Fed Proc*. 1984;43(1):80-6.
175. Haanwinckel MA, Elias LK, Favaretto AL, Gutkowska J, McCann SM, Antunes-Rodrigues J. Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(17):7902-6.

176. Babygirija R, Zheng J, Bulbul M, Cerjak D, Ludwig K, Takahashi T. Sustained delayed gastric emptying during repeated restraint stress in oxytocin knockout mice. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(11):1181-6.
177. Petty MA, Lang RE, Unger T, Ganten D. The cardiovascular effects of oxytocin in conscious male rats. *Eur J Pharmacol.* 1985;112(2):203-10.
178. Costa ESRH, Pereira-Junior PP, Oliveira PF, Olivares EL, Werneck-de-Castro JP, Mello DB, et al. Cardiac effects of oxytocin: is there a role for this peptide in cardiovascular homeostasis? *Regul Pept.* 2005;132(1-3):107-12.
179. Dreifuss JJ, Raggenbass M, Charpak S, Dubois-Dauphin M, Tribollet E. A role of central oxytocin in autonomic functions: its action in the motor nucleus of the vagus nerve. *Brain Res Bull.* 1988;20(6):765-70.
180. Rogers RC, Hermann GE. Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation-induced gastric acid secretion and bradycardia suppressed by oxytocin antagonist. *Peptides.* 1986;7(4):695-700.
181. Yamashita H, Kannan H, Kasai M, Osaka T. Decrease in blood pressure by stimulation of the rat hypothalamic paraventricular nucleus with L-glutamate or weak current. *J Auton Nerv Syst.* 1987;19(3):229-34.
182. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(5):335-46.
183. Bilder GE, Siegl PK, Schofield TL, Friedman PA. Chronotropic stimulation: a primary effector for release of atrial natriuretic factor. *Circ Res.* 1989;64(4):799-805.
184. Yang Z, Han D, Coote JH. Cardiac sympatho-excitatory action of PVN-spinal oxytocin neurones. *Auton Neurosci.* 2009;147(1-2):80-5.

185. Schlor KH, Stumpf H, Stock G. Baroreceptor reflex during arousal induced by electrical stimulation of the amygdala or by natural stimuli. *J Auton Nerv Syst.* 1984;10(2):157-65.
186. Conway J, Boon N, Jones JV, Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension.* 1983;5(5):746-8.
187. Unger T, Rascher W, Schuster C, Pavlovitch R, Schomig A, Dietz R, et al. Central blood pressure effects of substance P and angiotensin II: role of the sympathetic nervous system and vasopressin. *Eur J Pharmacol.* 1981;71(1):33-42.
188. Thomas CJ, Rankin AJ, Head GA, Woods RL. ANP enhances bradycardic reflexes in normotensive but not spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1997;29(5):1126-32.
189. Uvnas-Moberg K, Ahlenius S, Hillegaard V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;49(1):101-6.

