

Effet de la parathormone sur la pression artérielle et la contraction de l'aorte isolée de rat

Action of Parathormone on Arterial Pressure and on Contraction of Isolated Aorta in the Rat

De manière à mieux comprendre le mécanisme de l'action vasodilatatrice de la parathormone (PTH) décrite par CHARBON^{1,2}, il nous a paru intéressant d'étudier cet effet sur l'aorte de rat, après avoir vérifié *in vivo*, chez cette espèce, l'effet de PTH.

Matériel et méthodes. Les rats mâles EOPS de souche OFA pèsent environ 300 g et sont élevés à 23°C avec un régime équilibré³ et de l'eau distillée. 2 jours avant l'essai, 2 cathéters sont posés, l'un dans la carotide gauche pour la mesure de la pression artérielle⁴, l'autre dans la veine jugulaire droite pour injecter la PTH⁵. La mesure du débit cardiaque est effectuée selon une technique de thermodilution⁶ et la résistance périphérique totale calculée⁷. L'aorte thoracique est préparée selon une technique précédemment décrite⁸. Les contractions de l'aorte sont provoquées par affusion de phényléphrine

(PE) choisie pour son action préférentielle sur les α -récepteurs⁹. Après détermination de l'amplitude maximale, l'effet de 3 doses cumulatives de PE est enregistré (soit $0,5 \times 10^{-7}$, 1×10^{-7} et 2×10^{-7} M/ml; soit 5×10^{-7} , 10^{-6} et 10^{-5} M/ml). Le même essai est répété 1 min après adjonction de PTH à la concentration de 2 U, 4 U, 8 U, 16 U USP/ml. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de la contraction maximale. Pour chaque contraction nous distinguons une contraction rapide (phase rapide) suivie par une contraction plus soutenue mais plus lente (phase lente).

Résultats. Pour une dose de 100 U USP/kg, la chute de pression est immédiate et atteint son maximum, entre la 2^e et 3^e min (Figure 1). La mesure du débit cardiaque, réalisée avant et après PTH ne montre aucune variation significative (témoins $197 \pm 5,54$; traités $197 \pm 5,15$, en ml/min/kg, $m \pm s_m$, 7 animaux). La résistance périphérique totale⁸ est significativement diminuée ($p < 0,01$) (témoins $588 \pm 27,6$; traités 471 ± 28 , en dyne/sec/cm⁻⁵ \times kg⁻² $\times 10^2$).

PTH produit une inhibition de la contraction à la PE de l'aorte isolée de rat (Figure 2). Une concentration de 26 U USP/ml de PTH diminue de 50% l'effet de la PE sur l'aorte de rat. Le maximum de la phase lente est abaissé (Figure 3). La phase rapide n'est pas modifiée.

Discussion. PTH injectée par voie i.v. chez le rat non anesthésié produit une chute rapide de pression artérielle. Cette variation de pression n'est pas accompagnée d'une variation significative du débit cardiaque alors que la résistance vasculaire périphérique est abaissée. Cet effet disparaît après injection de PTH hydrolysée à la trypsine, ce qui est le signe de la spécificité de l'action obtenue.

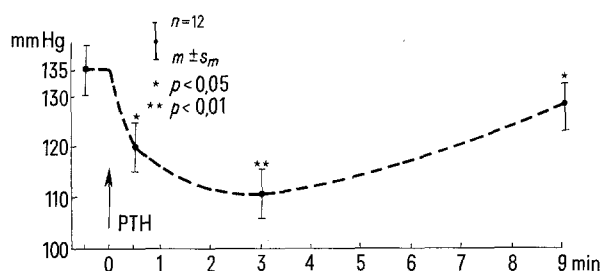


Fig. 1. Abaissement de la pression artérielle moyenne après injection i.v. de 100 U USP de parathormone (PTH) chez le rat éveillé (12 animaux) ou ($n = 12$).

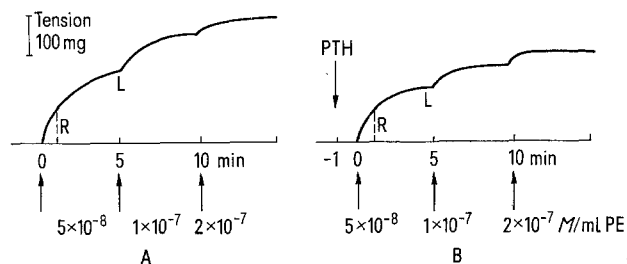


Fig. 2. Aspect des phases rapides (R) et lentes (L) d'une cumulative à la phényléphrine (PE) sur une aorte de rat avant (A) et après (B) l'adjonction de parathormone (PTH) dans le milieu.

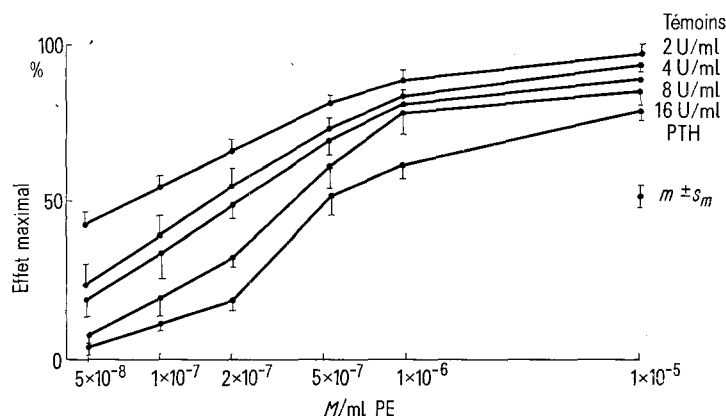


Fig. 3. Mise en évidence de l'effet de la parathormone (PTH) sur la contraction de l'aorte isolée de rat à la phényléphrine (PE), exprimé en pourcentage de l'effet maximal. Essais effectués sur 7 échantillons.

¹ G. A. CHARBON, Eur. J. Pharmac. 3, 275 (1968).

² G. A. CHARBON, F. BRUMMER et R. S. RENEMAN, Arch. int. Pharmacodyn. Théor. 71, 1 (1968).

³ Granulés UAR réf. Ao3, F 91-Villemoisson.

⁴ G. WAELEDE et J. C. STOCLET, J. Physiol., Paris 66, 357 (1973).

⁵ Nous remercions les laboratoires ELI-LILLY qui nous ont procuré la PTH bovine lyophilisée, lot n° 4 RG 76.

⁶ Y. HOUDAS, J. Y. KETELERS, C. HOUDAS-HEYRAUD et E. LERCHE, Path. Biol. 17, 1069 (1969).

⁷ J. M. ALEXANDRE, J. MENARD, CL. CHEVILLARD et H. SCHMITT, J. Pharmac. 2, 143 (1972).

⁸ J. C. STOCLET, M. F. PÉGUET et G. WAELEDE, J. Pharmac., Paris 2, 11 (1971).

⁹ A. S. V. BURGESS et L. L. IVERSEN, Br. J. Pharmacol. 24, 25 (1965).

L'étude sur l'aorte isolée montre un antagonisme de la PTH avec la PE qui est un α stimulant. Seule la phase lente de la contraction est sensible à la PTH, la phase rapide n'est pas modifiée.

L'hypothèse la plus vraisemblable paraît être l'intervention de PTH sur les mouvements de calcium extracellulaire. Au cours de notre étude les contractions de l'aorte sont provoquées par la PE qui est très spécifique des récepteurs α . D'après GODFRAIND¹⁰ et confirmé par VAN BREEMEN¹¹, la contraction rapide dépendant d'un α stimulant met surtout en jeu la mobilisation du pool intracellulaire, avec passage des zones de stockage vers le milieu cytoplasmique. La phase lente nécessiterait l'intervention du calcium extracellulaire. Or il apparaît

que seule la phase lente est sensible à la PTH. La diminution de l'influx du calcium extracellulaire aboutissant à une inhibition de la contraction serait en accord avec l'observation de PARSON¹² qui note chez le rat, 10 min après l'injection simultanée de PTH et de Ca^{47} une baisse de la teneur en calcium radioactif dans les tissus mous. Il semblerait donc que PTH empêche l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules des muscles lisses de l'aorte. De plus, RASMUSSEN¹³ observe une augmentation de l'AMPc, dans les cellules rénales en présence de PTH et BORLE¹⁴ sur des cellules rénales isolées montre qu'il existe une relation entre l'efflux de calcium et le taux d'AMPc. Il ne serait donc pas impossible que PTH ait le même effet au niveau de la fibre musculaire lisse¹⁵. En conclusion, notre expérimentation préliminaire fournit quelques éléments sur l'action encore mal connue de la parathormone au niveau de l'appareil circulatoire.

Summary. In rats, parathyroid hormone (PTH) induced a rapid fall of arterial pressure due to vasodilatation. Contraction of isolated aorta produced by phenylephrine was decreased significantly after PTH. This antagonism acted only on the last part of contraction.

A. BERTHELOT et A. GAIRARD

Laboratoire de Physiologie, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université Louis Pasteur, 3, rue de l'Argonne, F-67083 Strasbourg Cédex (France), 16 octobre 1974.

¹⁰ T. GODFRAIND, *Mécanisme d'action des Hormones* (Masson, Paris 1970), p. 265.

¹¹ C. VAN BREEMEN, B. R. FARINAS, P. GERBA, E. D. McNAUGHTON, *Circulation Res.* 30, 44 (1972).

¹² J. A. PARSONS, *Nouvelle Presse méd.* 7, 2243 (1972).

¹³ H. RASMUSSEN, N. NAGATA, *Symposium on Calcium and Cellular Function* (Ed. A. W. CUTHBERT; Mac Millan, London 1970).

¹⁴ A. B. BORLE, *Les Hormones et le Calcium* (L'Expansion, Paris 1971), p. 139.

¹⁵ Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Professeur J. C. STOCLET pour ses conseils tout au long de ce travail.

Mammalian Pineal Gland: 7-Day Rhythmic Activity?

It is well established that the mammalian pineal gland undergoes prominent circadian changes in function which are to a great extent dependent on environmental lighting conditions¹. In the present study, we should like to report that there are indications which suggest that the pineal glands of rats kept in our laboratory exhibit, in addition to 24 h cycles, characteristic 7-day cycles. It is totally unclear, as yet, by which internal or external factors this rhythm is caused and whether or not it is just a peculiarity of rats kept under the environmental conditions of our laboratory. Nevertheless we feel that an early publication of our findings is indicated, because

the changes observed on different days of the week are of such magnitude that they appear to be of more than academic interest. It appears particularly meaningful to us also that the indications for such a cycle have come from studies on an organ epitomized as 'biological clock'² or 'regulator of regulators'³ in which such a rhythm is perhaps not unexpected.

¹ R. J. WURTMAN, J. AXELROD and D. E. KELLY, *The Pineal*, (Academic Press, New York and London 1968).

² R. J. WURTMAN and J. AXELROD, *Scient. Am.* 213, 50 (1965).

³ J. A. KAPPERS, in *The Pineal Gland* (Eds. G. E. W. WOLSTENHOLME and J. KNIGHT; Churchill Edinburgh and London 1971), p. 3.

Amount of synaptic ribbon fields^a

	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
Experiment I ^b (Nov./Dec.)	2.25 ± 0.24 (2) ^a	8.0 ± 1.5 (2)	5.0 ± 1.0 (2)	2.75 ± 1.75 (2)	3.25 ± 1.75 (2)	1.75 ± 0.24 (2)	0.75 ± 0.24 (2)
Experiment II ^b (May)	14.3 ± 3.09 (3)	4.2 ± 0.92 (4)	12.3 ± 2.62 (3)	11.0 ± 2.78 (3)	13.5 ± 1.89 (3)	11.8 ± 1.33 (3)	11.0 ± 3.82 (3)
Experiment III ^c (July)	5.3 ± 0.7 (3)	2.0 ± 0.8 (3)	5.0 ± 1.0 (3)	6.2 ± 1.6 (3)	5.0 ± 1.5 (3)	3.7 ± 1.4 (3)	4.2 ± 0.4 (3)

^a Expressed as means ± standard error/unit area of pineal tissue, the unit area corresponding to an area of 17640 μm^2 (i.e. the tissue area lying within 10 apertures of electron microscopic specimen supporting grids). For each animal the ribbon fields lying in 20 apertures were counted. ^b Animals were kept under natural lighting conditions with additional artificial illumination from 07.00 to 19.00 h. ^c Animals were kept in a light-proof room with a lighting schedule of 12 h illumination (07.00 to 19.00 h) and 12 h darkness for 3 weeks prior to sacrifice.

^d Figures in brackets denote number of animals used. Statistical analysis: I: Mon + Tues vs Fri + Sat + Sun, $p < 0.01$. II: Mon vs Tues + Wed + Thurs + Fri, $p < 0.001$. III: Mon vs Tues + Wed, $p < 0.02$; Mon vs Sat + Sun, $p < 0.05$; Tues + Wed + Thurs vs Fri + Sat + Sun + Mon, $p < 0.1$.