

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMÉDIÈNE**

**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE DES POPULATIONS ET DES
ORGANISMES (BPO)**

MEMOIRE

Présenté par :

M^{me} BOUSSOUAR RADIA

Pour l'obtention du Diplôme de

MAGISTER

En Biologie et Physiologie Animale
(Option : Contrôle des fonctions de l'organisme)

Sujet

**ROLE DU NOYAU PREOPTIQUE MEDIAN DANS LA
REGULATION HYDROMINERALE ET LE
COMPORTEMENT DIPSIQUE CHEZ LE RAT WISTAR**

Soutenu publiquement le :

devant la commission d'examen composée de :

Mme M. BENDJELLOUL

Professeur, USTHB

Présidente

Mr G. AYAD

Professeur, USTHB

Examineur

Melle Z. AMIRAT

Professeur, USTHB

Examinatrice

Melle Y. BENAZZOUG

Professeur, USTHB

Examinatrice

Mme Z. BARKA-DAHANE

Chargée de cours, USTHB

Examinatrice

Mr A. ABDELMALEK

Maître de conférence, USTHB

Directeur de thèse

Année Universitaire 2004-2005

Abréviations :

A : adrénaline

ADH : hormone antidiurétique

ANP : atrial natriuretic peptide ou **PNA** : peptide natriurétique atrial

A₁ : groupe cellulaire noradrénergique A₁

AMP_C : adénosine monophosphate cyclique

Ang II : angiotensine II

AP : area postrema

AV3V : région antéro-ventrale du III^{ème} ventricule

BHE : barrière hématoencéphalique

C₁ : groupe cellulaire adrénergique C₁

CA : commissure antérieure

CC : corps calleux

CEC : compartiment extracellulaire

CIC : compartiment intracellulaire

LCR : liquide céphalorachidien

MVLC : médulla ventrolatérale caudale

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

i.c.v : intracérébroventriculaire.

NA : noradrénaline

NPM : noyau préoptique médian

NPV : noyau paraventriculaire.

NTS : noyau du tractus solitaire

NSO : noyau supraoptique

OVLT : organe vasculaire de la lame terminale

OSF : organe sous-fornical

PC : poids corporel

PSA : pression sanguine artérielle.

PEG : polyéthylène glycol

Posm : Pression osmotique.

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

SNC : système nerveux centrale

TFG : taux de filtration glomérulaire.

TP : tubule proximal.

TD : tubule distal.

TC : tubule collecteur.

TCD : tubule contourné distal

TCP : tubule contourné proximal

VP : vasopressine.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	01
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUE.....	04
I.- La répartition de l'eau dans l'organisme.....	05
II.-La régulation hydrominérale.....	06
III.-Les différentes formes de soif.....	08
III.1.-La soif osmométrique.....	08
III.2.-La soif volumétrique.....	10
IV- Les récepteurs intervenant dans la régulation hydrominérale.....	12
IV.1.- Les osmorécepteurs centraux.....	12
IV.2.- Les récepteurs périphériques.....	12
IV.2.1.- Les barorécepteurs.....	12
IV.2.2.- Les volorécepteurs atriaux.....	13
IV.2.3.- Les chémorécepteurs.....	13
V- Le contrôle endocrinien de l'équilibre hydrominéral et de la prise d'eau.....	13
V.1.- Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	13
V.1.1.- L'innervation sympathique rénale.....	14
V.1.2.- Rôle du système Rénine-Angiotensine.....	15
V.1.3.- Rôle de l'aldostérone.....	15
V.2.- Rôle de la vasopressine.....	15
V.3- Rôle du peptide natriurétique atrial.....	17
VI- Rôle des structures nerveuses centrales dans la régulation de l'équilibre hydrominéral	19
et la prise d'eau.....	19
VI.1.-Rôle des structures bulbaires.....	19
VI.2.- Rôle de l'AV3V et de la lame terminale.....	20
VI.2.1.-Rôle de l'organe vasculaire de la lame terminale.....	20
VI.2.2.-Rôle de l'organe sous-fornical.....	22
VI.2.3.-Rôle du noyau préoptique médian.....	22
VII.- L'angiotensine et la prise d'eau.....	26
VII.1.-Les récepteurs centraux de l'Ang II.....	27
VII.2.-Le mode d'action de l'Ang II.....	28
VIII- La noradrénaline et la prise d'eau.....	29
VIII.1.- Les récepteurs adrénergiques.....	30
VIII.2.- Mode d'action de la noradrénaline.....	30
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.....	32
I- MATERIEL.....	33
I.1.- Matériel biologique.....	33
I.2.- Appareils de laboratoire.....	33
I.3.- Petit matériel de laboratoire.....	34
I.4.- Produits pharmacologiques.....	34
I.4.1.- Produits anesthésiants.....	34
I.4.2.- Les neurotransmetteurs.....	34
I.4.3.- Autres produits chimiques.....	34
II- BUT DES EXPERIMENTATIONS.....	34
III- METHODES.....	35
III.1.- Protocoles expérimentaux.....	35
III.2.- Lésion électrolytique du noyau préoptique médian.....	37
III.2.1- Description de l'appareil de stéréotaxie.....	37
III.2.2- Anesthésie de l'animal.....	37

III.2.3- Fixation de l'animal sur l'appareil de stéréotaxie.....	39
III.2.4- Repérage de la structure nerveuse à léser.....	39
III.2.5- Réalisation de la lésion.....	39
III.3.- Dosage des paramètres sanguins.....	39
III.3.1.- L'hématocrite.....	39
III.3.2.- L'osmolalité plasmatique.....	40
III.4.-Microinjections des neurotransmetteurs au niveau du noyau préoptique médian.....	40
III.4.1.- Préparation de la canule guide.....	40
III.4.2.- Implantation de la canule guide.....	40
III.4.3.- Expérimentations des microinjections.....	42
III.4.3.1.-Injection d'eau physiologique isotonique.....	42
III.4.3.2.-Injection de l'angiotensine II.....	42
III.4.3.3.-Injection de la noradrénaline.....	42
III.5- Contrôle histologique.....	42
III.5.1.- Fixation des cerveaux.....	43
III.5.2.- Réalisation des coupes histologiques.....	43
III.6.- Analyse statistique des résultats	43
CHAPITRE III : RESULTATS.....	44
I- Effets de la lésion du noyau préoptique médian sur les paramètres métaboliques.....	45
I.1- Sur la prise d'eau.....	45
I.2.- Sur la diurèse.....	47
I.3.- Sur la prise alimentaire.....	49
I.4.- Sur le poids corporel.....	51
II.- Effets de la lésion du noyau préoptique médian sur les paramètres sanguins.....	52
II.1-Sur l'hématocrite.....	53
II.2-Sur l'osmolalité plasmatique.....	53
III- Localisation anatomique des sites de lésion du NPM.....	53
IV- Effet des microinjections des neurotransmetteurs dans le NPM sur la prise d'eau.....	53
IV.1.- Effet de l'angiotensine II.....	53
IV.2.- Effet de la noradrénaline.....	55
V- Localisation anatomique du passage de la canule guide au niveau du NPM.....	55
DISCUSSION.....	57
CONCLUSION.....	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHYQUES.....	68
ANNEXES.....	85

INTRODUCTION

L'eau est l'élément fondamental présent chez tous les êtres vivants. Chez l'homme sa teneur varie entre 46 et 75% résultat d'un bilan équilibré entre les apports et les pertes d'eau, qui diffèrent selon les individus.

Dans l'organisme, l'eau est répartie dans deux principaux compartiments :

-Un compartiment extracellulaire.

-Un compartiment intracellulaire.

Ces compartiments sont distincts par leurs compositions électrolytiques, le Na^+ étant l'ion majeur dans le premier et le K^+ dans le second.

Le compartiment extracellulaire possède une composition hydroélectrolytique définie et constante laquelle est indispensable à la vie de l'organisme soumis aux agressions externes et aux variations de son propre métabolisme. Par conséquent, sa composition est ajustée finement afin d'assurer « l'homéostasie hydrominérale » de l'organisme et dont le maintien dépend des mécanismes hormonaux (sécrétion de vasopressine, d'angiotensine II d'aldostérone et du peptide natriurique atrial), nerveux (stimulation des récepteurs adrénergiques) et comportementaux (sensation de soif et prise d'eau). Les variations du volume sanguin et de l'osmolalité plasmatique sont les principaux stimuli déclenchant les mécanismes intervenant dans la régulation de l'équilibre hydrominéral et la prise d'eau.

Les mécanismes qui intéressent l'homéostasie hydrominérale et la prise d'eau sont sous le contrôle permanent de structures diencephaliques localisées dans la région circumventriculaire constituée de la partie antéro-ventrale du III^{ème} ventricule (AV3V) et des noyaux périventriculaires entourant l'AV3V.

Les noyaux périventriculaires ont été identifiés comme étant des sites réceptifs aux stimuli osmotique et volumique, ces stimuli entraînent des réponses comportementales (prise d'eau) et endocriniennes (sécrétion de vasopressine) liées à la régulation des fluides corporels. Blackburn et Leng en 1980 ont rapporté que l'intégrité du tissu périventriculaire entourant l'AV3V est critique pour le maintien de l'homéostasie des fluides corporels ainsi que pour la réponse de prise d'eau.

Les noyaux périventriculaires, en particulier ceux de la lame terminale, sont l'organe vasculaire de la lame terminale (OVL), le noyau suprachiasmatique médian, le noyau

préoptique médian (NPM) ainsi que l'organe sous fornical (OSF), structure appendue au bord supérieur de l'AV3V (Okuya et Coll., 1987).

Le NPM est particulièrement important pour l'intégration des informations sensorielles issues des récepteurs périphériques et centraux impliqués dans le comportement dipsique (Gardiner and Stricker, 1985) et la sécrétion de la vasopressine (Mangiapane et Coll., 1983)

Ce noyau reçoit une innervation noradrénergique et adrénérergique issues de la partie ventrolatérale du bulbe rachidien (MVL) et du noyau du tractus solitaire (NTS) qui est le principal site d'intégration des baroréflexes périphériques. Le NTS exerce son contrôle sur des centres bulbaires et suprabulbaires dont le NPM, en cas d'hypovolémie et/ou d'hypotension (Reis. 1984).

En plus de ces projections catécholaminergiques, d'autres études utilisant des traceurs immuno-histochimiques, ont montré que le NPM reçoit des inputs angiotensinergiques à partir de l' OSF et de l'OVLTL (Lind et Coll., 1984).

Certains auteurs ont suggéré l'implication du système noradrénergique et angiotensinergique au niveau du NPM dans l'induction de la réponse dipsique suite à une hypovolémie (Tanaka et Coll., 1992 a,b ; Miyakubo et Coll., 2003)

La lésion du NPM entraîne une réduction de la prise d'eau et une diminution sévère dans la sécrétion de vasopressine en réponse au stimulus osmotique (Mc Kinley et Coll., 1984 ; Jones. 1988).

Les injections de l'angiotensine II dans le NPM provoquent une augmentation de la prise d'eau et démontrent la présence dans ce noyau de neurones sensibles à l'Ang II (Fitts et Coll., 1990 ; Da Silva et Coll., 1995).

Toutes ces données bibliographiques démontrent le rôle de la région antéroventrale, et particulièrement du NPM, dans l'intégration des informations liées à l'homéostasie hydrominérale et dans la prise en charge des réponses physiologiques, aussi bien comportementales qu'endocriniennes. Cependant, peu de travaux furent réalisés concernant l'évaluation des paramètres sanguins après lésion du NPM et les effets comportementaux induits par les injections de l'Ang II dans ce noyau.

Raisons pour lesquelles nous nous sommes proposés dans ce travail de :

- Léser par électrocoagulation le NPM et évaluer les effets de cette lésion sur les paramètres indicateurs de l'homéostasie hydrominérale (osmolalité, hématoците, excrétion urinaire de l'eau) et sur la prise d'eau.
- Injecter à travers des canules intracérébrales placées au niveau du NPM, des doses d'angiotensine II et de noradrénaline et évaluer les effets de ces injections sur la prise d'eau.

CHAPITRE I
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.- La répartition de l'eau dans l'organisme :

La caractéristique fondamentale des êtres vivants est le fait qu'ils constituent un système ouvert avec un milieu interne sujet à tout moment aux fluctuations du milieu extérieur (environnement) telle que la chaleur, l'humidité, la lumière, la disponibilité de l'eau et de la nourriture. Chez l'homme ce milieu est constitué en grande partie d'eau laquelle, suivant l'âge, le sexe et l'importance du tissu adipeux, varie entre 46 et 75% par rapport au poids corporel (Figure 1).

Ce taux très élevé témoigne du rôle vitale de l'eau dans l'organisme puisqu'on retrouve celle-ci dans de nombreuses réactions chimiques, en effet, elle joue un rôle de solvant, de véhicule et de tampon thermique. Dans l'organisme, la teneur en eau est constante et résulte d'un équilibre entre les apports (environ 2,5 l/jour) lesquels varient entre les individus normaux en fonction des facteurs physiologiques et climatiques, et les pertes équivalentes dues principalement à l'excrétion urinaire (Figure 2). L'eau totale de l'organisme peut être mesurée par les techniques isotopiques ou la dilution des solutés suivant la formule (Kleeman. 1989) :

$$V_F = \frac{C_F}{C_I V_I}$$

C_I = concentration des solutés ou isotopes administrés

V_I = volume des solutés ou isotopes administrés

C_F = concentration des solutés ou isotopes après équilibration

V_F = volume des solutés ou isotopes après équilibration (l'eau corporelle totale)

Dans l'organisme, on retrouve cette eau non seulement dans les cellules délimitant ainsi un compartiment intracellulaire (55% du poids corporel), mais également à l'extérieur de celles-ci, constituant le milieu extracellulaire (45% du poids corporel) ; ces deux compartiments sont distincts par leurs compositions en électrolytes (Tableau 1) :

- Le compartiment extracellulaire (CEC) correspond à l'ensemble des liquides corporels entourant les cellules et incluant le plasma, le fluide interstitiel et lymphatique, le fluide transcellulaire, l'eau contenue dans les os et le cartilage, ainsi que le liquide céphalorachidien (LCR).
- Le compartiment intracellulaire (CIC), dont la composition électrolytique varie selon le type cellulaire.

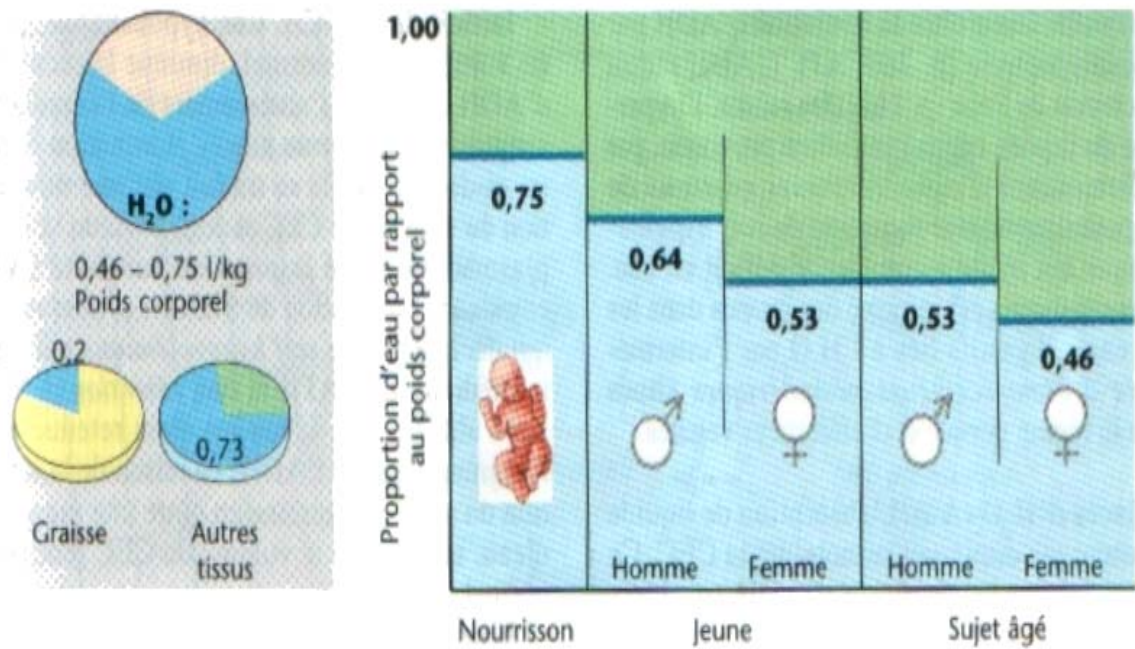


Figure 1 : Teneur en eau dans l'organisme (Sibernagal et Despopoulos, 2001)

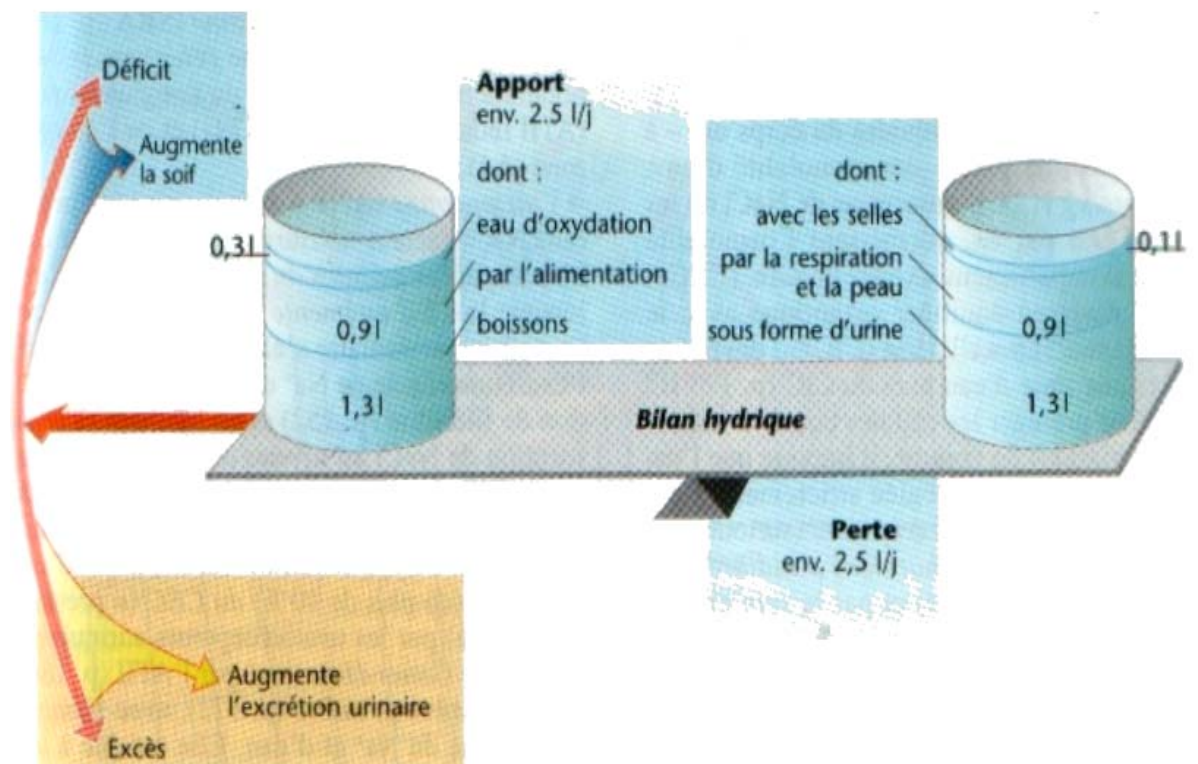


Figure 2 : Equilibre hydrique de l'organisme (Sibernagal et Despopoulos, 2001)

	Compartiments		
	Extracellulaire		Intracellulaire
	Plasma	Fluide interstitiel	
Na⁺	142	145	10
K⁺	04	04	156
Mg⁺	02		26
Cl⁻	102	114	2±
Bicarbonates	26	31	8±
Protéines	16		55

Tableau 1 : Composition électrolytique des fluides corporels en (mEq/l) chez un jeune homme sain (Quan et Cogan, 1993).

La composition hydroélectrolytique du compartiment extracellulaire est ajustée à tout moment afin que l'organisme dans son ensemble et les cellules individuellement puissent assurer leurs fonctions.

La différence des concentrations ioniques entre le CEC et le CIC donne naissance à une force osmotique à l'origine des mouvements d'eau et d'électrolytes entre ces compartiments. Il existe aussi la force hydrostatique qui est d'origine cardiaque et qui entraîne la fuite des liquides capillaires vers le liquide interstitiel. La force oncotique est liée à la présence dans le plasma de particules de petit poids moléculaires, telles que les protéines, dont la présence dans le milieu vasculaire provoque un appel d'eau dans les capillaires.

II.- La régulation hydrominérale :

La régulation hydrominérale dépend de la teneur en sels minéraux (principalement le NaCl) et de l'eau dans l'organisme ainsi que de leurs mouvements entre les deux compartiments :

Un déficit en eau (déshydratation) entraîne une augmentation dans l'osmolalité plasmatique, une diminution dans le volume sanguin et une hypernatrémie, ce qui stimule la prise d'eau et la sécrétion de la vasopressine (VP) ; hormone qui augmente la réabsorption d'eau par le rein.

Un déficit en sel (hyponatrémie) pour un volume d'eau normal entraîne une diminution dans l'osmolalité plasmatique qui va inhiber la libération de la VP conduisant à une diminution du volume plasmatique et de la pression sanguine artérielle (PSA).

Cet état provoque la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) lequel, à travers l'Ang II, stimule la prise d'eau et la sécrétion de VP et à travers l'aldostérone, la rétention du Na^+ .

Une hyperhydratation diminue l'osmolalité plasmatique et augmente la PSA, ces facteurs agissent au niveau hypothalamique pour inhiber la sécrétion de la VP, ainsi la diurèse est augmentée avec une natriurèse diminuée.

Un excès dans l'apport exogène en NaCl (Hypernatrémie) pour un volume d'eau normal augmente l'osmolalité plasmatique. Une dilution du CEC devient nécessaire afin de prévenir la déshydratation cellulaire. Dans cette situation, la VP est aussitôt mise en jeu afin de conserver l'eau par les reins, l'urine concentrée diminue de volume. Par la suite il s'effectue une inhibition de la réabsorption de l'eau et du Na^+ , par la mise en jeu du peptide natriurétique atrial (PNA) et par l'inhibition de la sécrétion de rénine afin de normaliser le volume du CEC. (Figure 3).

Le maintien de l'homéostasie des fluides corporels fait appel non seulement à la mise en jeu de l'hormone antidiurétique (VP) mais aussi à la sensation de soif. Ces réponses physiologiques sont réglées par un mécanisme complexe faisant intervenir à la fois le système endocrinien et le système nerveux central (SNC).

III.- Les différentes formes de soif :

La soif est un besoin physiologique qui entraîne la prise d'eau afin de maintenir l'équilibre hydrominéral de l'organisme; elle dépend des variations de l'osmolalité plasmatique et du volume sanguin, mais aussi de la concentration plasmatique en Na^+ et de la PSA.

III.1.- La soif osmométrique :

Destinée à prévenir la déshydratation cellulaire, la soif intracellulaire se produit lorsque l'osmolalité plasmatique du CEC augmente seulement de 1%. Cette augmentation est détectée par les osmorécepteurs hypothalamiques. Chez le rat la prise d'eau est proportionnelle à cette augmentation (Fitzsimons, 1969).

Le contrôle de cette soif n'est pas simple car il existe un délai de 10 à 20 minutes entre le temps d'ingestion de l'eau et son apparition dans la circulation pour pouvoir affecter l'osmolalité plasmatique (Trasher et Coll., 1981).

Baertschi et Pence, (1995) ont démontré que le gavage gastrique par de l'eau produit une diminution rapide du taux de vasopressine avant la réduction de l'osmolalité plasmatique.

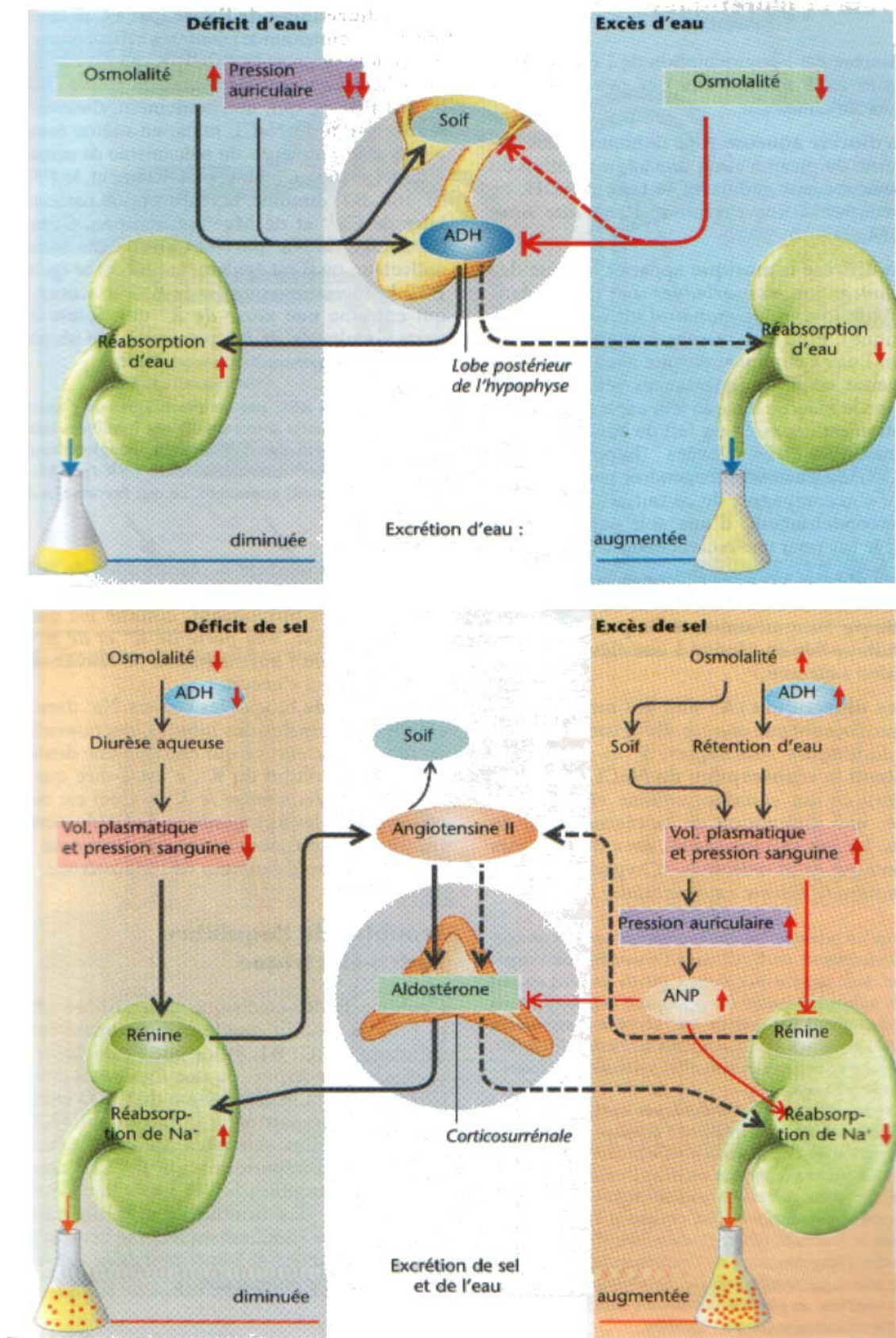


Figure 3 : Contrôle hormonal de l'équilibre hydro-électrolytique.

(Sibernagal et Despopoulos, 2001)

Ces données suggèrent l'existence d'un signal anticipateur de l'état de réhydratation de l'organisme, qui est envoyé vers le cerveau afin d'inhiber la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine (Thrasher et Coll., 1987 ; Appelgren et Coll., 1991). Ce signal prendrait naissance à partir d'osmorécepteurs situés dans l'intestin grêle, l'estomac et la veine porte hépatique qui sont appelés « récepteurs hépatiques ». Ces récepteurs seraient sensibles aux variations du Na^+ plasmatique et enverraient leurs efférences vers l'area postrema (AP) et le NTS (Norgreen et Smith, 1988 ; Stricker et Sved, 2000), en cas d'hypernatrémie, ils induisent l'excrétion du Na^+ et diminuent son absorption intestinale (Hosomi et Morita, 1996).

III.2.- La soif volumétrique :

Appelée soif extracellulaire, la soif volumétrique est provoquée lors d'une perte du volume extracellulaire (hypovolémie), sans augmentation dans l'osmolalité plasmatique (Peters. 1980; Nicolaidis, 1987). Cette soif est occasionnée par des diarrhées répétées, des vomissements, une privation d'eau ou par une hémorragie.

Le stimulus le plus puissant de la soif volumétrique est l'hémorragie qui stimule la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine, mais elle est rarement utilisée en expérimentation car elle entraîne une anémie et une hypotension, alors le moyen utilisé pour provoquer une hypovolémie est l'injection de substances colloïdales qui induisent chez le rat une augmentation dans la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine proportionnelle au degré du déficit du volume plasmatique (Stricker et Verbalis, 1986).

Il existe un autre facteur qui influence la prise d'eau ainsi que la sécrétion de vasopressine en absence de tout changement dans la pression osmotique et/ou du volume sanguin et qui est la PSA. Les variations de la PSA sont détectées par les barorécepteurs artériels qui projettent vers le bulbe et d'autres structures suprabulbaires pour stimuler ou inhiber la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine (Figure 4).

On peut dire qu'une augmentation de l'osmolalité plasmatique combinée à une diminution dans le volume plasmatique produisent des effets additifs sur la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine chez le rat, mais il faut noter qu'une dilution osmotique inhibe complètement la prise d'eau ainsi que la sécrétion de vasopressine, même si l'hypovolémie persiste encore (Stricker et Verbalis, 1986; Stricker. 1991) ; ce qui démontre que le facteur le plus puissant que l'homéostasie tend à corriger en premier lieu est : l'osmolalité plasmatique.

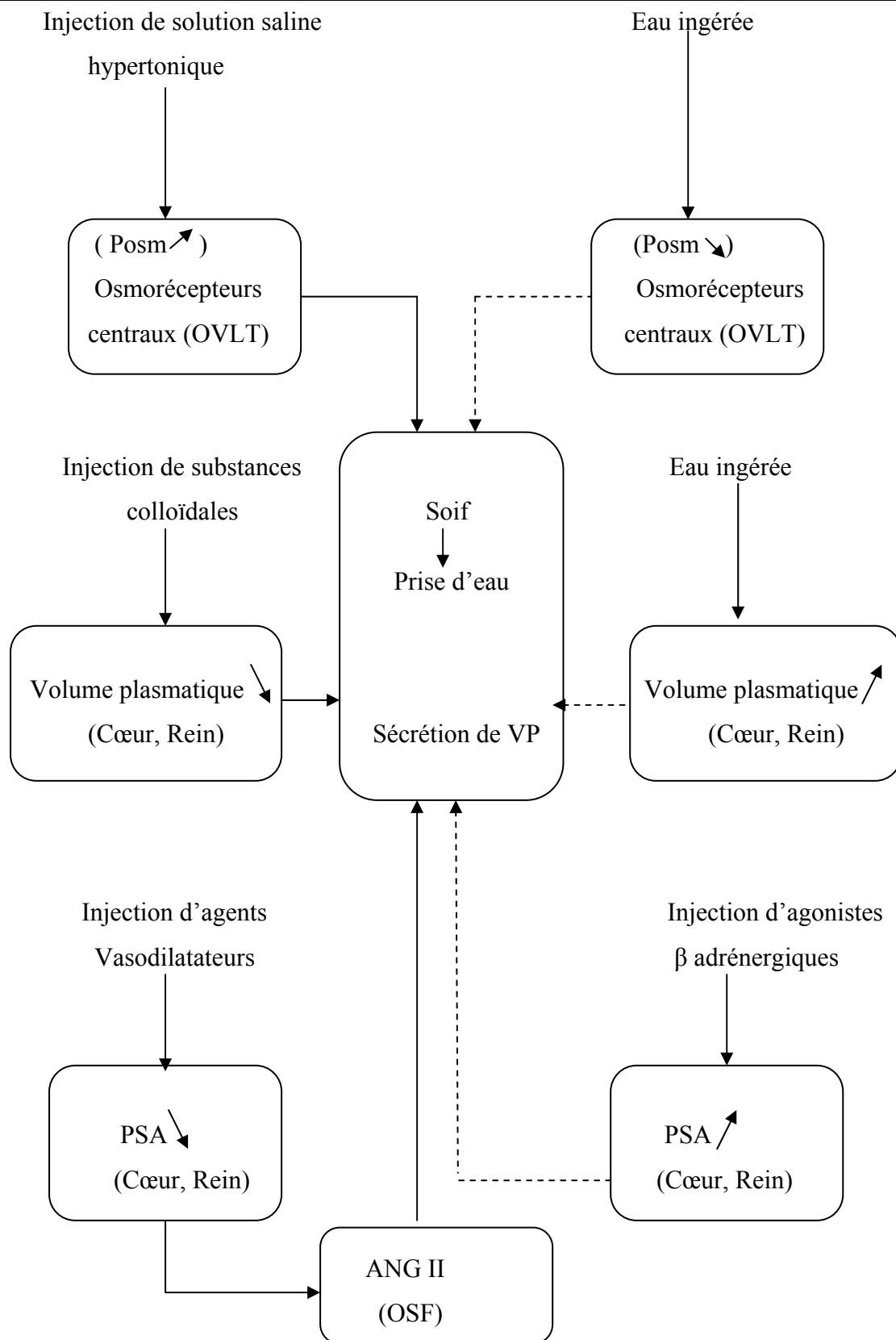


Figure 4 : Actions des différents facteurs stimulateurs (—) et inhibiteurs (---) de la prise d'eau et de la sécrétion de vasopressine.

I IV.- Les récepteurs intervenant dans la régulation hydrominérale :

IV.1.- Les osmorécepteurs centraux :

Verney en 1947 fut le premier à proposer l'existence d'osmorécepteurs hypothalamiques après l'observation d'une antidiurèse suite à l'infusion intracarotidienne d'une solution saline hypertonique. Brody et Johnson, (1980) ont localisé ces récepteurs au niveau de l'AV3V. Par la suite, Robertson et Zerbe, (1982), ont montré que ces osmorécepteurs se trouvaient au niveau de la partie antérieure de l'hypothalamus, à proximité des noyaux supraoptiques. Ces osmorécepteurs seraient situés au niveau de la lame terminale et l'OSF (Ramsay et Thrasher, 1984), d'ailleurs les neurones de l'OSF peuvent répondre aux changements de la composition ionique du LCR, ainsi que les neurones de l'OVLT et de l'AP (Theodosis et Coll., 1986).

Leng et Coll., (1982), ont suggéré que les cellules du NPV et du NSO sont elles-mêmes osmoréceptrices ; ces cellules seraient capables d'une grande plasticité neuronale en réponse à une déshydratation (Perlmutter et Coll., 1985).

Il est établi actuellement que les variations de l'osmolalité plasmatique sont détectées au niveau des cellules épendymaires du NPM et des organes circumventriculaires tels que l'OVLT et l'OSF (Mc kinley et Coll., 1989). Honda et Coll., (1990) ont suggéré que toutes ces cellules fonctionnent comme un grand « complexe osmorécepteur », par ailleurs, d'autres auteurs ont rapporté l'existence de relations anatomiques entre les neurones du NSO et du NPV et ceux de l'OVLT, de l'AV3V et du NPM (Kobayashi et Adashi, 1996).

D'après Wells. (1998), l'osmosensibilité de tous ces neurones est due à l'existence d'une nouvelle aquaporine (AQP4) cérébrale qui est dix fois plus abondante que dans les autres tissus, elle est localisée au niveau des membranes des cellules épendymaires des organes circumventriculaires et dans les membranes des astrocytes du NSO et du NPV. Ces cellules gliales correspondraient aux osmorécepteurs hypothalamiques qui détectent les variations périphériques de l'osmolalité plasmatique afin d'envoyer un message nerveux vers les centres responsables de la sensation de soif et de la sécrétion de vasopressine.

IV.2.- Les récepteurs périphériques :

IV.2.1- Les barorécepteurs :

Les barorécepteurs artériels, point de départ du baroréflexe, sont situés dans la paroi du sinus carotidien et de la crosse aortique, leurs fibres afférentes joignent les deux nerfs crâniens: le

glosso-pharyngien (IX) et le vague (X), ils détectent essentiellement les variations de la PSA et envoient par des voies adrénergiques ascendantes, des inputs vers le cerveau déclenchant la sensation de soif et la sécrétion de vasopressine (Brown. 1980 ; Renaud . 1996). Le baroréflexe artériel est un mécanisme de rétrocontrôle négatif rapide en réponse à une élévation de la pression artérielle,

Les cellules granulaires de l'appareil juxtaglomérulaire qui se comportent comme des barorécepteurs, détectent les variations du flux de perfusion rénal pour stimuler ou inhiber la sécrétion de la rénine rénale (Keeton et Cambbell, 1980). La néphrectomie bilatérale chez des rats hypotensifs élimine la prise d'eau (Atkinson et Coll., 1979; Evered et Coll., 1980).

IV.2.2.- Les volorécepteurs atriaux :

Ils sont localisés dans les grosses veines et dans le cœur et ont pour rôle de stimuler la prise d'eau et la sécrétion de vasopressine après une perte du volume sanguin (Sobocinska, 1969), ils activent le système rénine angiotensine (SRA) lequel diminue l'excrétion rénale de l'eau et du NaCl et augmente la PSA (Leenen et Stricker, 1974 ; Johnson et Coll., 1981). La destruction des récepteurs cardiaques abolit la prise d'eau en réponse à une hypovolémie (Quillen et Coll., 1990).

IV.2.3.- Les chémorécepteurs :

En plus des chémorécepteurs localisés au niveau des corps aortiques et carotides qui sont stimulés par une acidose, une hyperthermie, une augmentation de l'osmolarité plasmatique et surtout par l'hypoxie du sang artériel (Sun. 1995) et des « osmorécepteurs hépatiques » qui détectent les variations du Na⁺ plasmatique, les cellules de la Macula Densa (MD) rénale se comportent comme des chémorécepteurs et stimulent la sécrétion de la rénine en cas de diminution de la natrémie, pour mettre en jeu le SRAA (Dampney et Coll., 2002).

V.- Le contrôle endocrinien de l'équilibre hydrominéral et de la prise d'eau :

V.1.- Le système rénine angiotensine aldostérone :

Le SRAA est un système complexe qui joue un rôle dans la régulation de l'équilibre hydrominéral et le contrôle de la pression sanguine. Morphologiquement, il lui correspond un appareil juxtaglomérulaire (Figure 5) situé dans le rein qui est un organe de l'osmorégulation par sa capacité de réabsorption et d'excrétion d'eau et d'électrolytes afin de maintenir la constante du volume et de l'osmolalité plasmatique.

Le rein est richement vascularisé puisqu'il est traversé par 20 à 25% du débit sanguin total provenant de l'artère rénale. Son innervation est assurée par un riche réseau de fibres nerveuses sympathiques et son unité fonctionnelle est le néphron, formé de deux parties :

- La capsule rénale de Malpighi : constituée de la capsule de Bowman et du glomérule, c'est le lieu de l'ultrafiltration plasmatique.

- Le tubule rénal : c'est le lieu de l'élaboration de l'urine par les différents mécanismes de réabsorption et d'excrétion d'eau et d'électrolytes ; il est constitué de différents segments morphologiquement distincts (Figure 6) :

- Le tubule proximal (TP) : c'est le segment le plus poreux où a lieu 80% de la réabsorption d'eau et d'électrolytes. Le Na^+ entre passivement à partir de la lumière tubulaire par co-transport, antiport Na^+ / H^+ et symport glucose / Na^+

- L'anse de Henlé : fait suite au TP, 25 % du Na^+ sont réabsorbés à son niveau. Sa branche mince descendante est perméable à l'eau et pas au NaCl alors que la partie large ascendante est imperméable à l'eau mais laisse passer passivement le NaCl.

- Le tubule distal (TD) : il est constitué d'une partie contournée où se situe la Macula Densa en contact toujours avec le glomérule d'origine et d'une partie droite. A son niveau, la réabsorption est minime, 6% d'eau sous l'action de la VP et 8 à 12 % de Na^+ sous l'action de l'aldostérone.

- Le tubule collecteur (TC) : c'est le lieu de réabsorption de l'eau sans les électrolytes, sous l'action de la VP, l'urine devient hypertonique (1200 mosm).

Le SRAA est considéré comme un système endocrinien intrarénal par la sécrétion de la rénine et extra rénal par l'action de cette dernière à distance afin d'aboutir à l'Ang II.

V.1.1- L'innervation sympathique rénale :

L'appareil juxtagloméculaire est innervé par un riche réseau de fibres nerveuses sympathiques qui viennent au contact des cellules myoépithélioïdes sécrétrices de rénine de l'artériole afférente, la stimulation de la voie sympathique, déclenche la sécrétion de la rénine via la stimulation des récepteurs adrénergiques β . La rénine va mettre en jeu le SRAA qui augmente la réabsorption rénale d'eau et du Na^+ (Dibona. 2000).

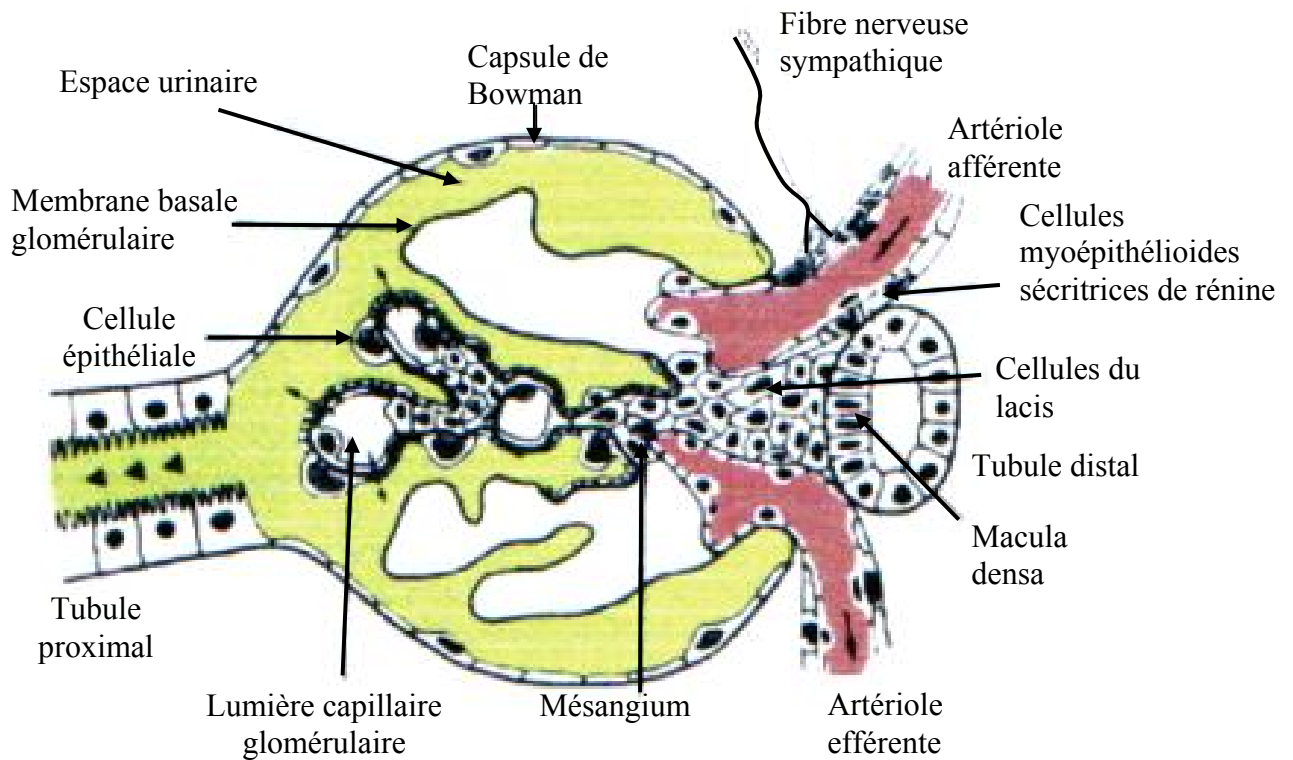


Figure 5 : L'appareil juxtaglomérulaire

(Atlas de poche, Sibernagal et Despopoulos, 2001)

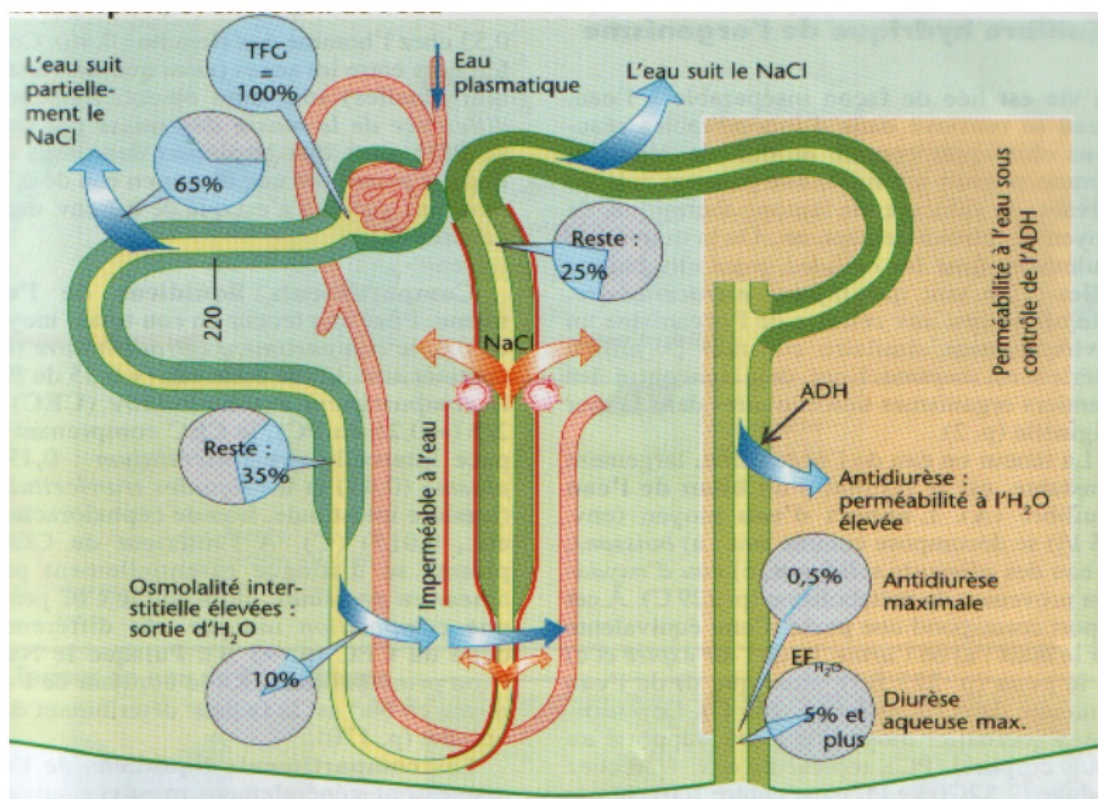


Figure 6 : Localisation des principaux processus de transport le long du néphron

(Atlas de poche, Sibernagal et Despopoulos, 2001)

V.1.2.- Rôle du système rénine- angiotensine :

La rénine est une protéase acide synthétisée principalement dans les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule rénal. Son substrat est l'angiotensinogène hépatique qu'elle clive pour aboutir à l'Ang I lequel, sous l'action de la carboxypeptidase synthétisée principalement par l'endothélium vasculaire des poumons, donne l'Ang II, peptide effecteur du SRA (Saavedra. 1992). Après son action sur les tissus cibles l'Ang II est rapidement dégradée par des peptidases.

Bien qu'il est plus important au niveau rénal, l'équipement enzymatique complet du SRA à été retrouvé également dans plusieurs tissus tels que le cerveau, le cœur, la paroi artérielle, la glande surrénale, la glande pituitaire et les gonades (Lenkei et Coll., 1997)

Les effets de l'Ang II périphérique ou endogène (synthétisé dans le SNC) ont été mis en évidence par plusieurs chercheurs notamment Harding et Coll., (1988). L'Ang II est une véritable hormone de la soif qui stimule aussi la sécrétion de la vasopressine, en réponse à une hyperosmolalité, une hypotension et/ou une hypovolémie. Il facilite aussi la libération de la noradrénaline par les terminaisons sympathiques (Brody et Coll., 1991; Saavedra, 1992) et augmente la transmission synaptique à travers les ganglions sympathiques (Dampney et Coll., 2002).

L'inhibition de la sécrétion de la rénine (rétrocontrôle négatif) est effectuée par l'Ang II et l'aldostérone (Goodfriend et Coll., 1996 ; Sibernagal et Desopoulos, 2001).

Les différents facteurs déclenchant la sécrétion de la rénine et les actions physiologiques de L'Ang II sont représentés dans la figure 7.

V.1.3.- Rôle de l'aldostérone :

L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde synthétisée par les cellules glomérulées de la corticosurrénale. Son action au niveau du TD et du TC induit la réabsorption du Na^+ et l'excrétion du K^+ via la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante. Sa sécrétion est stimulée par :

- Une hyponatrémie.
- Une hyperkaliémie.
- Une diminution du volume sanguin et /ou de la pression sanguine.

V.2.- Rôle de la vasopressine :

La vasopressine, appelée aussi hormone antidiurétique (ADH) est un nanopeptide dont le 8^{ème} acide aminé est l'arginine chez la plupart des mammifères dont l'appellation Arginine-Vasopressine (AVP). C'est une hormone antidiurétique par son action de réabsorption d'eau

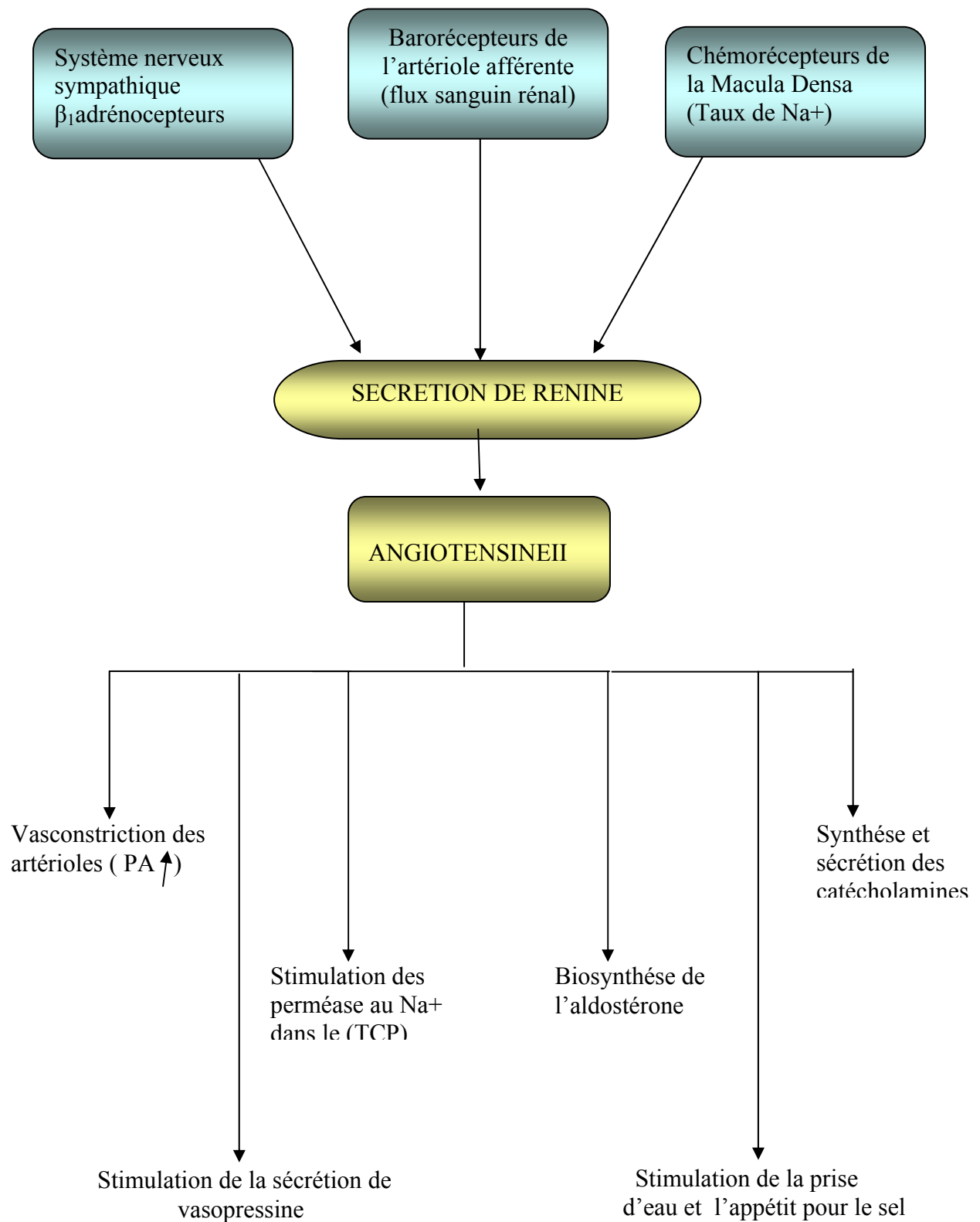


Figure 7 : Les principaux facteurs déclenchant la sécrétion de la rénine et les différentes actions physiologiques de l'angiotensine II.

au niveau du rein suite à une hypovolémie et/ou une hyperosmolalité plasmatique (Renaud et Bourque, 1991). Elle est synthétisée essentiellement par les neurones magnocellulaires du NPV et du NSO hypothalamiques puis, elle est acheminée le long des fibres de ces neurones pour être stockée dans la post-hypophyse. Son taux basal peut augmenter de 4 fois en réponse à une élévation de 2% dans l'osmolalité plasmatique (Renaud et Bourque, 1991).

Au niveau du rein, son récepteur, de sous-classe V_2 , est situé dans la membrane basale des cellules épithéliales du TCD et du TC (Lolait et Coll., 1995), il est AMPc dépendant et stimule la biosynthèse des aquaporines 1, 2, 3, 4, mais principalement l'AQP2 qui est vasopressine dépendante (Marumo et Saruta, 1994 ; Matsumura et Coll., 1997). l'AQP2 est retrouvée essentiellement au niveau de la membrane apicale des cellules principales des canaux collecteurs de la médulla interne (Nielsen et Coll., 1995) afin de permettre la réabsorption d'eau de la lumière tubulaire vers les cellules épithéliales puis vers le liquide interstitiel (Nonoguchi et Coll., 1995). En absence d'AVP, l'établissement du gradient osmotique de l'urine définitive est empêché, l'urine est alors isoosmotique au plasma avec un volume élevé.

L'injection i.c.v de la VP entraîne une augmentation de la prise d'eau (Szczipanska-Sadowska et Coll., 1982). D'ailleurs plusieurs chercheurs ont noté la présence de cette hormone dans le LCR du rat (De Varies et Coll., 1985 ; Jolkkonen et Coll., 1987), sa sécrétion est stimulée par une hyperosmolarité, une hypovolémie, et par des modifications hormonales tel que l'augmentation de l'AngII (Fliers et Coll., 1985). Lightman et Young en 1987 ont noté un taux élevé de l'ARNm de la VP dans le NPV et le NSO suite à une stimulation osmotique.

V.3.- Rôle des peptides natriurétiques atriaux :

Cette hormone est mise en jeu en cas d'hypervolémie, d'hypertension artérielle et d'augmentation de la natrémie. Elle a été découverte par De Bold et Coll., (1981) au niveau des oreillettes cardiaques et fut baptisée atrial natriuritic factor (ANF). Son action s'oppose au SRAA car elle réduit la sécrétion de la rénine (Andersen et Coll., 1978), bloque la sécrétion de l'aldostérone et s'oppose à l'effet vasoconstricteur de l'Ang II (Vatta et Coll., 1993).

Le peptide natriurétique atrial (PNA) est retrouvé aussi dans le NPV, le bulbe et dans les organes circumventriculaires concernés par l'homéostasie hydrominérale (Palkovits. 1987 ;

Gutkowska et Coll., 1997). Cette hormone inhibe la prise d'eau et la sécrétion de la vasopressine. Chez le rat son injection i.c.v inhibe la prise d'eau induite par l'injection de l'Ang II (Antunes-Rodrigues et Coll., 1985; Nakamura et Coll., 1985).

VI.-Rôle des structures nerveuses centrales dans la régulation de l'équilibre hydrominéral et la prise d'eau :

VI.1.- Rôle des structures bulbaires :

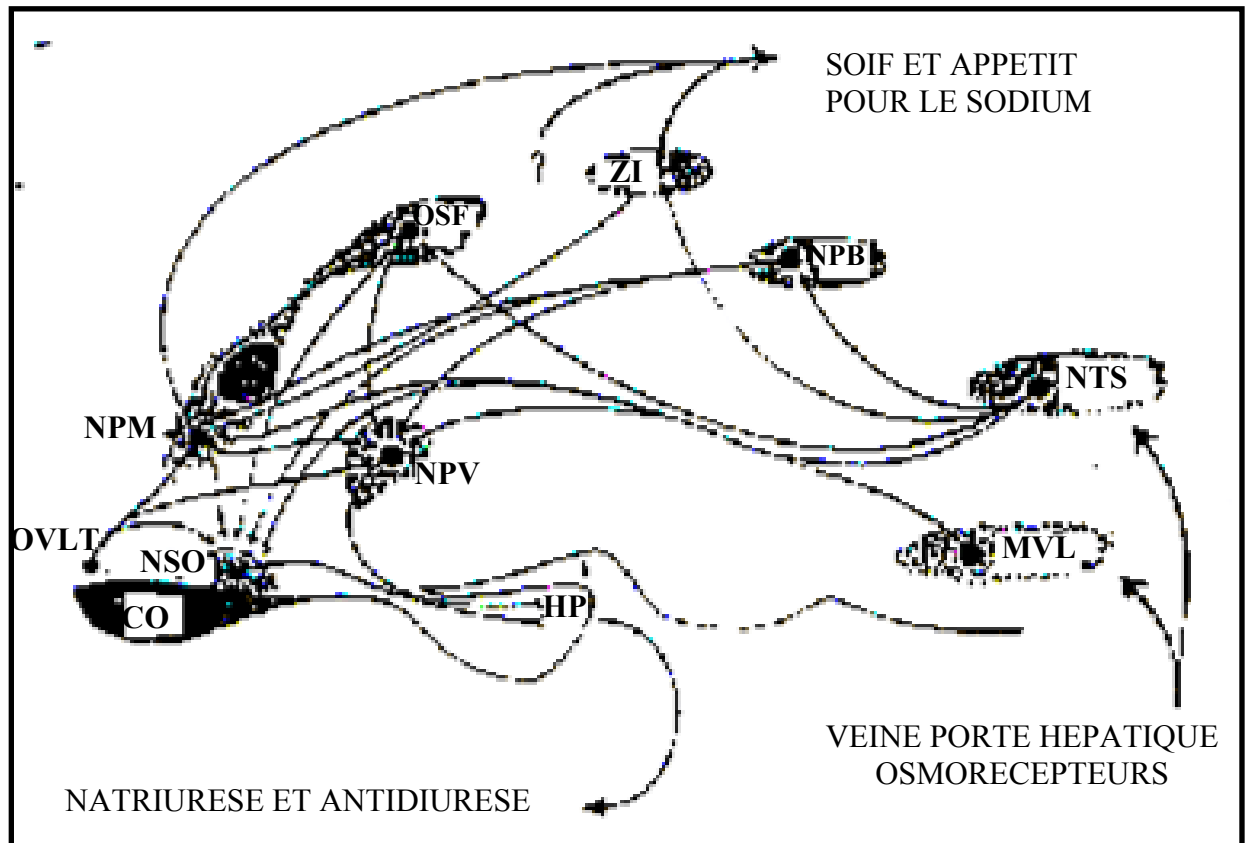
Les influx naissants du sinus carotidien empruntent le nerf sinusal qui chemine avec le nerf glosso-pharyngien (IX) alors que ceux de l'arc aortique empreintent le nerf aortique qui rejoint le nerf pneumogastrique (X). Les terminaisons des fibres afférentes des barorécepteurs se terminent dans le NTS, noyau dorsale du bulbe rachidien où s'effectue une 1^{ère} synapse (Kumada et Coll., 1990 ; Scheuer et Coll., 1996). Ces contacts synaptiques sont excitateurs (Velley et Coll., 1991; Aicher et Coll., 1998).

Le NTS est le principal site d'intégration du baroréflexe périphérique (Reis.1984) ; il envoie des efférences vers plusieurs régions du tronc cérébral et du diencephale impliquées dans la régulation du volume et de la pression artérielle (Bishop et Coll., 1984). Les neurones barosensitifs du NTS établissent des contacts mono-synaptiques excitateurs avec les neurones de la région caudale du bulbe rachidien (MVLC). (Gordon.1995; Miyawaki et Coll., 1997).

L'autre structure bulbaire impliquée dans la prise d'eau est l'AP, proche du NTS, elle est riche en capillaires fenestrés et reçoit les inputs des récepteurs atriaux et cardiaques. Chez le rat, la lésion de l'AP et la partie caudale du NTS induit une grande augmentation de la prise d'eau (Edwards et Ritter, 1982).

La lésion du système AP/NTS affecte aussi la prise du NaCl (Contreras et Stetson, 1981) , cette dernière elle est plus importante si la lésion affecte seulement l'AP.

Johnson et Thunhorst en 1997 ont suggéré que le complexe AP/NTS est le site récepteur des informations périphériques concernant l'équilibre hydrominéral de l'organisme, il envoie ses informations par la voie noradrénergique ascendante vers la région de l'AV3V et particulièrement vers le NPM et d'autres structures du cerveau antérieur impliquées dans l'osmorégulation (Figure 8).



- OSF : Organe Sous-Fornical
- NSO : Noyau Supraoptique
- NPV : Noyau Paraventriculaire
- OVLT : Organe Vasculaire de la lame terminale
- ZI : Zona incerta
- NTS : Noyau du tractus solitaire
- HP : Hypophyse postérieure
- CO : Chiasma Optique
- NPM : Noyau Préoptique Médian
- MVL : Médula Ventrolatérale
- CA : Commissure Antérieure
- NPB : Noyau Parabrachial

Figure 8 : Représentation schématique des principaux noyaux cérébraux impliqués dans l'osmorégulation (Bourque et Coll., 1994).

VI.2.- Rôle de l'AV3V et de la lame terminale :

Le 3^{ème} Ventricule est situé au niveau diencéphalique, c'est une cavité impaire médiane et symétrique remplie de LCR. Dans sa partie postérieure débouche l'aqueduc de Sylvius lui permettant de communiquer avec le IV^{ème} ventricule. L'AV3V est entourée par des noyaux périventriculaires, en particulier ceux de la lame terminale incluant l'OVLT, le noyau suprachiasmatique médian et le NPM (Okuya et Coll., 1987). Dorsalement, elle est limitée par l'OSF (Figure 9). Ces noyaux jouent un rôle critique et vital dans le maintien de l'homéostasie des fluides corporels et dans la prise d'eau en réponse aux stimuli centraux (Ang II, osmolalité). Leur lésion électrolytique affecte les réponses de prise d'eau et de sécrétion de vasopressine (Blackburn et Leng, 1980; Mangiapane et Coll., 1983; Johnson.1985 a,b). Cette région est richement innervée par des fibres catécholaminérgiques et angiotensinergiques provenant des noyaux cathécolaminérgiques bulbaires et des noyaux circumventriculaires (Saper et Coll., 1983 ; Johnson et Wilkin, 1987).

La région de l'AV3V contient des synapses engagées dans la transmission des informations osmotiques ainsi que des projections neuronales vers les cellules neurosécrétrices du NPV et du NSO (Honda et Coll., 1990 ; Mc Allen et Coll., 1990 ; Oldfield et Coll., 1991 ; Mc Kinley.1992b), qui sont impliquées dans la sécrétion de la vasopressine et de l'ocytocine (Wilkin et Coll., 1989 ; Weiss et Hatton, 1990 ; Oldfield et Coll., 1994) , elle envoie ses efférences vers plusieurs structures centrales afin d'influencer la prise d'eau, l'appétit pour le sel ainsi que la fonction cardiovasculaire (Mc Kinley et Coll., 1996 ; Fitzsimons, 1998).

Les études de lésion ont démontré que la région de l'AV3V est le centre d'intégration des régulations cardiovasculaire et hydrominérale (Buggy et Bealer, 1987; Johnson et Wilkin, 1987). Chez le rat, sa lésion entraîne une atténuation des réponses pressives expérimentales ainsi qu'une diminution de la prise d'eau conduisant à une déshydratation sévère et une hypernatrémie (De Luca et Coll., 1992; Johnson et Thunhorst, 1997).

VI.2.1.- Rôle de L'organe vasculaire de la lame terminale :

L'OVLT est une structure centrale de la région de l'AV3V (Mendelsohn et Coll., 1984), elle est située dorsalement au chiasma optique ou elle est richement vascularisée par des capillaires sanguins fenêtrés qui la laissent en contact avec la barrière hématoencéphalique (BHE). Elle contient de petits neurones, des cellules gliales et des tancytes. L'OVLT est impliquée dans l'homéostasie des fluides corporels, la libération de vasopressine ainsi que dans le contrôle de la pression sanguine (Phillips, 1987). Sa lésion entraîne une adipsie et

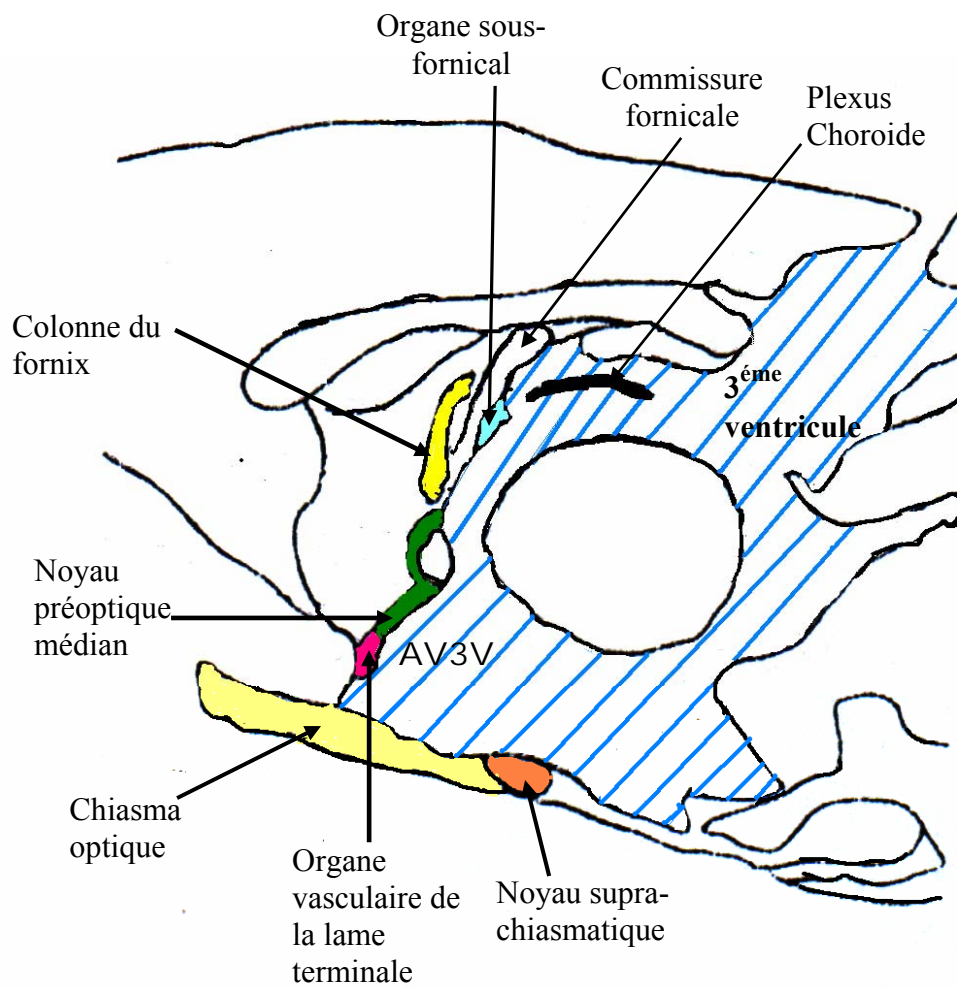


Figure 9 : Représentation schématique de la région de l'AV3V et des principaux noyaux périventriculaires (Atlas de stéréotaxie pour rat de Paxinos et Watson, 1986).

abolit les effets dipsogénique, antidiurétique et pressive induites par l'Ang II chez le rat, le chien et le mouton ; chez le chien elle entraîne une augmentation significative de l'osmolalité plasmatique (Mc Kinley et Coll., 1986 ; Thrasher et Keil, 1987 ; Thrasher et Coll., 1982). L'OVLT possède une grande affinité pour l'AngII (Mendelsohn et Coll., 1984 ; Felix et Coll., 1988), à cet effet il a été rapporté l'existence de neurones sensibles à l'Ang II au niveau de cette zone (Mc Kinley et Coll., 1989).

L'injection de l'Ang II au niveau de cette zone provoque une consommation importante d'eau (Philips.1987).

Toutes ces données suggèrent fortement que l'OVLT est un site important pour l'action dipsogénique centrale de l'Ang II.

VI.2.2.- Rôle de L'organe sous-fornical :

C'est une structure circumventriculaire situé dorsalement au 3^{ème} ventricule sous forme d'une petite protubérance, elle est constituée de petits neurones, de cellules gliales et de tanocytes. L'OSF contient des capillaires sanguins fenestrés lui permettant le contact avec l'Ang II circulante dont il est le site d'action principale grâce à ses neurones angiotensinergiques (Felix et Coll., 1988).

L'OSF entretient des connections intenses avec l'OVLT et le NPM et envoie ses efférences vers le NSO et le NPV (Lind et Coll., 1984; Dellmann, 1985; Gross. 1985). En effet il existe à son niveau un dense plexus de fibres nerveuses angiotensinergiques se dirigeant vers le NPM (Lind et Coll., 1983), l'OVLT, et le NPV (Lind et Ganten, 1990).

La lésion électrolytique de l'OSF diminue la réponse de prise d'eau induite par l'injection i.c.v de l'Ang II ou par une hyperosmolalité, chez le rat (Mangiapane et Coll., 1983 ; Lind et Coll., 1984), le chien (Thrasher et Coll., 1982), et le pigeon (Massi et Coll., 1986).

L'injection de l'Ang II directement dans l'OSF augmente la prise d'eau (Gutman et Coll., 1989).

VI.2.3.-Rôle du noyau préoptique médian :

Le NPM est une structure médiane de la lame terminale situé au centre de la région de l'AV3V (Figure 10). C'est un noyau de forme allongée adjacent à la commissure antérieure (Johnson et Coll., 1996), avec environ 2,77 mm de longueur et 0,20 mm d'épaisseur (Paxinos et Watson ,1986), il se situe à l'intérieur de la BHE, ce qui le rend inaccessible à l'Ang II

circulante. Quand le taux d'Ang II est élevé, celle-ci peut diffuser vers le NPM à travers l'OVLT. Cependant, il est accessible à l'Ang II endogène présente dans le LCR qui lui parvient à travers ses cellules épendymaires ciliées reliées par des « gap jonction ». Le NPM est richement innervé par des fibres catécholaminergiques et angiotensinergiques en provenance du bulbe et spécialement du NTS (groupe noradrénergique A2) et de la partie ventrolatérale caudale du bulbe rachidien (MVLC) (groupe noradrénergique A1) (Saper et Coll., 1983; Sawanson et Lind, 1986; Tanaka et Nomura, 1993 ; Kawano et Musuko, 1993), il reçoit également des afférences angiotensinergiques en provenance des autres organes circumventriculaires (OCV), de l'hypothalamus antérieur et de la région préoptique périventriculaire (Lind et Ganten, 1990).

Les projections de l'OSF et de l'OVLT vers le NPM sont importantes pour les actions dipsogénique et pressive de l'Ang II, ainsi que pour la sécrétion de vasopressine (Mangiapane et Coll., 1983; Mc Kinley et Coll., 1992b).

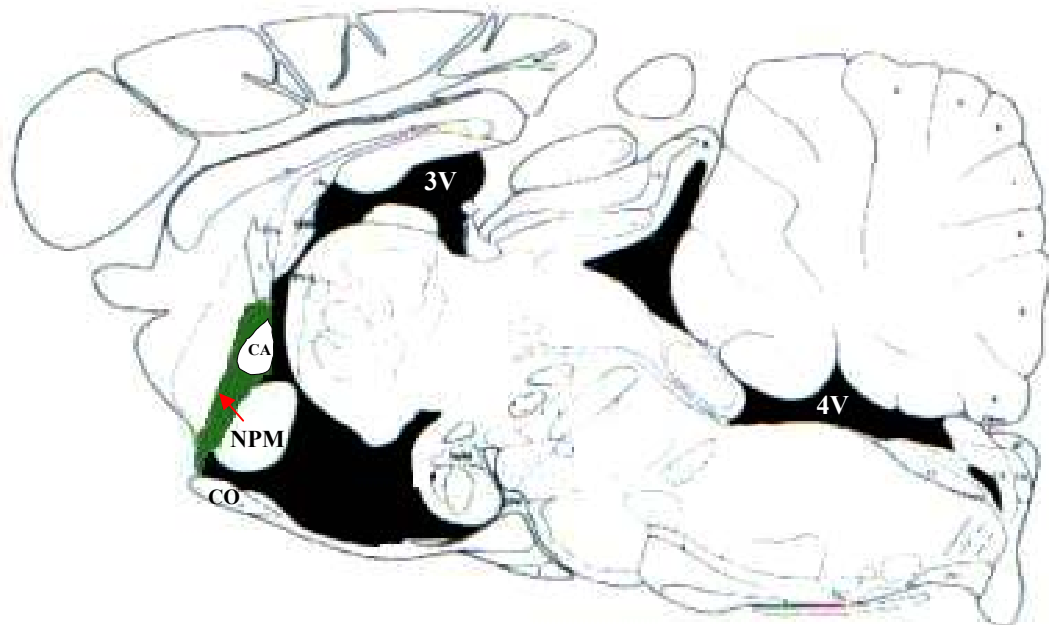
Le NPM est le principal site d'intégration des afférences barosensitives et osmosensitives issues des barorécepteurs et volorécepteurs périphériques ainsi que des osmorécepteurs centraux (Lind et Coll., 1984 ; Mc Kinley et Coll., 1996) ; il est le point de départ des réponses de prise d'eau et de sécrétion de vasopressine (Gardiner et Stricker 1985; Gardiner et Coll., 1985 ; Tanaka et Coll., 1987; Cunningham et Coll., 1991; Tanaka et Nomura, 1993).

Tanaka et Nomura, (1993) ont rapporté qu'un prétraitement avec la saralazine (antagoniste spécifique de l'Ang II) provoquait une diminution significative de l'Ang II dans le NPM, ils concluent que ce noyau contiendrait des neurones sensibles à l'Ang II.

De leur côté, en utilisant des traceurs rétrogrades et antérogrades Oldfield et Coll., (1991) ont démontré l'existence chez le rat de synapses au niveau du NPM dans une voie reliant directement l'OSF et le NSO; cette voie serait responsable de la sécrétion de vasopressine.

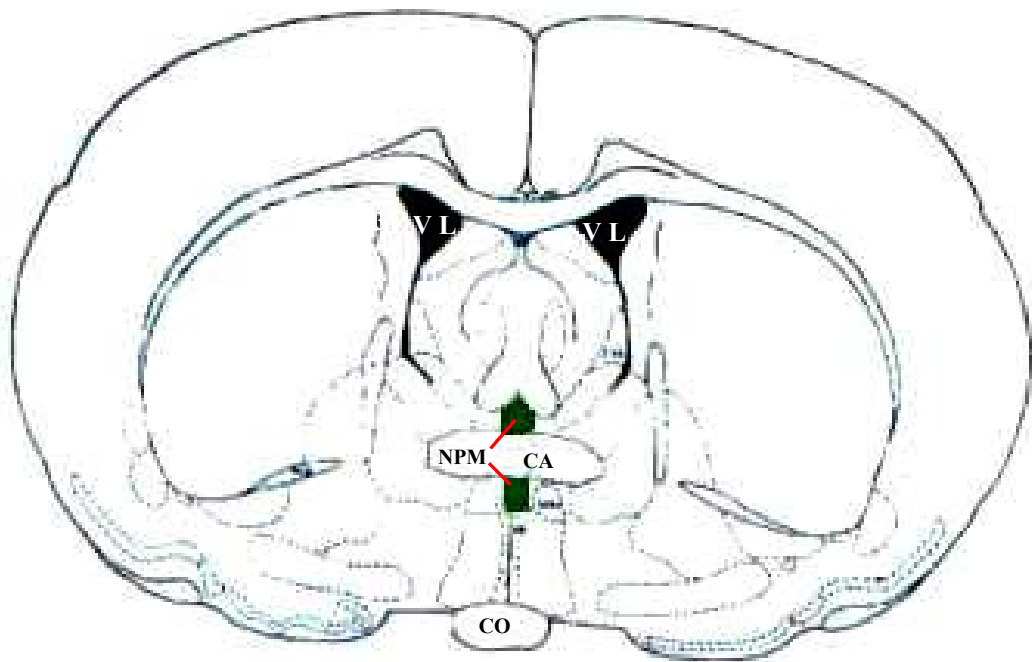
Plusieurs études utilisant les techniques de lésion ont confirmé l'implication du NPM dans les réponses de prise d'eau et de sécrétion de vasopressine (Mangiapane et Coll., 1983 ; Mc Kinley et Coll., 1984 ; Hartle et Brody, 1984 ; Gardiner et Coll., 1985 ; Jones.1988 ; Gutman et Coll., 1988 ; Cunningham et Johnson, 1991).

Les études portant sur les injections de l'Ang II dans le NPM ont également démontré le rôle de ce noyau dans la prise d'eau (Da Silva et Coll., 1995). Une augmentation dans la prise de NaCl a été notée également (Fitts et Coll., 1990).



A

Latéral au Bregma : - 0,1 mm



B

Caudal au Bregma: - 0,3 mm

Figure 10 : Localisation du noyau préoptique médian (NPM) chez le rat (Atlas de stéréotaxie, Paxinos et Watson, 1986).

A : Coupe sagittale, **B** : Coupe transversale

CA : commissure antérieure ; CO : chiasma optique ; NPM : noyau préoptique médian ; 3V : troisième ventricule ; 4V : quatrième ventricule ; VL : ventricule latéral.

Ces études, démontrent que l'OSF et l'OVLT projettent directement ou via le NPM et le tissu périventriculaire vers l'aire préoptique, l'hypothalamus et les structures limbiques pour initier la prise d'eau et vers le NSO et le NPM pour la libération de la vasopressine et l'ocytocine par les terminaisons nerveuses angiotensinergiques et oxytocinergiques (Fitzsimons, 1998).

Le NPM est informé sur l'état d'hydratation de l'organisme par les barorécepteurs artériels, les volorécepteurs cardiaques et les osmorécepteurs qui utilisent la NA et l'Ang II comme transmetteurs ce qui laisse suggérer leurs rôle important au niveau de ce noyau dans la régulation de l'équilibre hydrominéral et la prise d'eau. En effet Cunningham et Johnson, (1989 ; 1991) ont rapporté une augmentation dans les taux de l'Ang II et de la NA dans le NPM suite à une hypovolémie et /ou hypotension.

VII.- L'angiotensine et la prise d'eau :

L'Ang II cérébrale est synthétisée dans le cerveau lequel contient tout l'équipement enzymatique du SRA (Saavedra, 1992 ; Lenkei et Coll., 1997). Cette Ang II endogène joue plusieurs rôles physiologiques incluant la régulation de la pression sanguine, l'homéostasie des fluides corporels par son action modulatrice sur la libération de la VP, la sensation de soif, l'appétit pour le sel ainsi que l'activation du système sympathique (Philips, 1987 ; Wright et Harding, 1992 ; Saavedra, 1992; Stecklings et Coll., 1992; Timmermans et Coll., 1993 ; Raizada et Coll., 1994).

Bicherton et Buckley, (1961) furent les premiers à mettre en évidence l'existence de neurones centraux sensibles à l'Ang II circulante chez le rat. Par la suite il a été démontré que l'injection intrahypothalamique et dans la région préoptique d'Ang II provoquait la prise d'eau (Rolls et Jones, 1972). Cette augmentation de prise d'eau est retrouvée aussi chez le chien (Fitzsimons et Kucharczyk, 1978), le chat (Brophy et Levitt, 1974), le singe Rhésus (Simonet et Coll., 1979), et le mouton (Weisinger et Coll., 1992), elle se manifeste aussi chez les oiseaux (Evered et Fitzsimons, 1981) et les reptiles (Fitzsimons et Kaufman, 1977).

L'activité neuronale marquée par les protéines c-fos augmente, après l'administration i.c.v de l'Ang II ou d'une solution saline hypertonique dans les neurones de l'OVLT, l'OSF et le NPM, ainsi qu'au niveau des neurones magnocellulaires du NSO et du NPV. La prise d'eau inhibe l'expression de ces protéines dans le NSO, le NPV, et dans le NTS (Rowland et Coll., 1994 ; Herbert, 1996 ; Hochstenbach et Ciriello, 1996).

VII.1.- Les récepteurs centraux de l'Ang II :

Les récepteurs angiotensinergiques les plus connus sont de deux types : le type 1 appelé (AT₁) et le type 2 appelé (AT₂), leur distribution dans le cerveau est hétérogène avec une prédominance des récepteurs AT₁ dans les aires centrales responsables de la régulation cardiovasculaire, l'homéostasie hydrominérale et les fonctions neuroendocriniennes (Allen et Coll., 1992; Dostal et Backer, 1992; Sumners et Raizada, 1993; Timmermans et Coll., 1993; Raizada et Coll., 1994). D'ailleurs, l'expression de l'ARNm de ces récepteurs est retrouvée dans ses aires (Bunnemann et Coll., 1992 ; Lippoldt et Coll., 1993).

Sibert et Larrick, (1992) ; Shnmugam et Coll., (1994), ont noté la prédominance des récepteurs AT₁ dans le 3^{ème} ventricule. Réçamment, Lenkei et Coll., (1997) ont démontré que la lame terminale, l'OSF, l'OVLT et le NPM sont riches en récepteurs AT₁.

Le récepteur AT₂ présente uniquement 34 % d'homologie de séquence avec le récepteur AT₁. Il est largement exprimé dans le tissu foetal ce qui suggère son rôle dans l'embryogenèse, cependant son expression diminue rapidement après la naissance à l'exception de certains tissus tels que la glande surrénale, l'utérus, les ovaires et l'hypothalamus (li et Coll., 2003), au niveau du système nerveux central, les récepteurs AT₂ sont localisés dans de discrètes structures telles que le noyau thalamique médio-dorsal, le septum ventral et le locus coeruleus. Ce récepteur n'a pas d'effet sur la prise d'eau ou la sécrétion de vasopressine, son rôle physiologique dans le cerveau n'est pas bien déterminé, il interviendrait probablement dans l'apoptose et la différenciation cellulaire (Summers et Gelband, 1998).

Chez le rat, l'injection sous- cutanée d'antagonistes spécifiques du récepteur AT₁ inhibe la prise d'eau induite par l'Ang I, II et III alors que les antagonistes du récepteur AT₂ n'ont pas d'effet inhibiteur (Wong et Coll., 1990) .

Il existe deux sous-types du récepteur AT₁ : les récepteurs AT_{1A} et AT_{1B} (Kakar et Coll., 1992; Sanberg et Coll., 1992; Konishi et Coll., 1994). Les récepteurs AT_{1A} sont prédominants dans l'OVLT, l'OSF, le NPM et le NPV afin d'induire les réponses de prise d'eau et de sécrétion de VP (Wright et Harding, 1992; Bottari et Coll., 1993; Lenkei et Coll., 1995), alors que les récepteurs AT_{1B} sont exprimés préférentiellement dans l'hypophyse antérieure (Lenkei et Coll., 1995). Chez le rat ces récepteurs présentent une homologie de séquence de 95%.

Le récepteur AT₁ est un polypeptide couplé à la protéine Gq (Inagami et Harris, 1993), il est organisé en 7 domaines transmembranaires avec 3 boucles extracellulaires qui contiennent 3 sites de N-glycosylation, et 3 boucles intracellulaires qui contiennent plusieurs sites phosphorylés par des protéines Kinases telle que la protéine Kinase C (PKC) (De Gasparo et Coll., 2000) (Figure 11).

VII.2.-Le mode d'action de l'Angiotensine II :

La fixation de l'Ang II sur son récepteur AT₁ stimule via la sous unité α stimulatrice de la protéine G (G α s) une phospholipase C (PLC) qui, en agissant sur le phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP₂) libère le diacylglycerol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP₃) (Bhat et Coll., 1994; Marrero et Coll., 1995; Sadoshima et Coll., 1995). L'IP₃ mobilise le stock intracellulaire de Ca⁺⁺ qui avec le DAG stimulent plusieurs enzymes telles que la (PKC) et la Ca⁺⁺ calmoduline Kinase qui catalysent la phosphorylation de protéines cytoplasmiques ainsi que des facteurs de transcriptions responsables des actions physiologiques de l'Ang II (Goodfriend et Coll., 1996). En effet Fleegal et Sumners, (2003) ont rapporté que l'injection i.c.v de l'Ang II provoquait la translocation de la PKC α du cytosol vers la membrane, au niveau de l'OSF, le NPV et le NPM puisque il existe une augmentation de 77% de la PKC α dans les fractions membranaires des rats traités par l'AngII comparés à ceux traités par le NaCl isotonique.

Il existe une autre voie de transduction qui implique l'adénylate cyclase (AC) pour induire la formation de l'AMPc qui va activé une Proteine Kinase A (PKA) dont la sous unité catalytique C phosphoryle des protéines cytoplasmiques incluant des facteurs de transcriptions qui vont se lier à des sites spécifiques de l'ADN.

Les canaux ioniques tels que les canaux à calcium sont également activés par la protéine G (De Gasparo et Coll., 2000).

De leur côté les études électrophysiologiques réalisées in situ ont démontré que l'AngII, via son récepteur AT₁, augmente le taux de calcium intracellulaire, altère le taux central du K⁺ et augmente l'activité cérébrale dans les noyaux hypothalamiques (Sumners et Coll., 1996). Ces récepteurs présentent une grande plasticité neuronale suite à une perturbation hydrominérale.

Les actions lentes de l'Ang II telle que le remodelage et la croissance vasculaire font intervenir la voie des Mitogene- Activated- Protein Kinase (MAP Kinase) et les Signal

transducers and activators of transcription (STAT 91), qui activent la transcription de l'ADN (Saavedra. 1992 ; Goodfriend et Coll., 1996 ; De Gasparo et Coll., 2000).

VIII.- La noradrénaline et la prise d'eau :

La NA est un neurotransmetteur présent dans le SNC, elle est synthétisée dans les neurones à partir d'un acide aminé (L-tyrosine) qui est converti en L-Dopa, précurseur des trois catécholamines naturelles : la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline .

Plusieurs noyaux situés au niveau du tronc cérébral sont catécholaminergiques (groupe noradrénergique A₁; groupe noradrénergique A₂; groupe noradrénergique A₆; groupe adrénergique C₁. Ces noyaux projettent vers plusieurs structures cérébrales telles que les structures limbiques, le cortex cérébral, le cervelet, le thalamus, l'hippocampe et vers l'hypothalamus qui reçoit une dense innervation noradrénergique (Racagni et Brunello, 1999).

Les noyaux catécholaminergiques reçoivent des efférences venues des récepteurs périphériques tels que les barorécepteurs artériels, les volorécepteurs et les chémorécepteurs, ces noyaux projettent directement vers le NPV (Tucker et Coll., 1987; Chan et Coll., 1995) afin d'induire la sécrétion de VP.

L'hypovolémie, l'hémorragie et la stimulation électrolytique des noyaux catécholaminergiques induisent une élévation de la libération de la NA au niveau du NPM et du NPV pour la stimulation de la prise d'eau et la sécrétion de la vasopressine (Day et Sibbald, 1989; Gieroba et Coll., 1994; Daftary et Coll., 1998).

Les premières études portant sur l'importance de la NA centrale dans le contrôle de la prise d'eau furent effectuées par Grossman qui en 1962 rapporte son effet inhibiteur chez des rats déshydratés.

D'autres études ont rapporté l'effet facilitateur de la NA sur la prise d'eau, en effet Bellin et Coll., (1987) ont noté que la déplétion en catécholamines dans l'AV3V diminue la prise d'eau et la libération de la vasopressine , l'infusion de la NA restore les effets dipsogéniques de l'Ang II (Cunningham et Johnson, 1991).

D'autre chercheurs ont noté un taux élevé de NA au niveau du NPM ainsi que dans l'aire préoptique, chez des rats hypovolémiques (Klemmfuss et Coll., 1986; Wilkin et Coll., 1987).

VIII.1.- Les récepteurs adrénérgiques :

Ahlquist en 1948 fut parmi les premiers à étudier les récepteurs adrénérgiques et à constater que les réponses physiologiques induites par les injections de différents agonistes et antagonistes adrénérgiques n'étaient pas les mêmes mais variaient selon les organes étudiés. Il suggère l'existence de deux principaux types de ces récepteurs adrénérgiques : Alpha (α) et bêta (β).

Par la suite et en se basant sur leur localisation anatomique, les récepteurs adrénérgiques de type α ont été subdivisés en deux sous types : α_1 et α_2 (Lang et Holtman, 1974), les récepteurs adrénérgiques de type β furent subdivisés en trois sous types : β_1 , β_2 et β_3 . Les récepteurs α_1 et β_2 sont retrouvés au niveau des vaisseaux sanguins, les récepteurs β_1 sont abondants dans le cœur.

Au niveau du cerveau, les récepteurs α_1 , α_2 , et β sont impliqués dans le comportement dipsique car l'injection de leurs antagonistes adrénérgiques inhibe la prise d'eau (Ferrari et Coll., 1991; Chan et Coll., 1991).

Les récepteurs adrénérgiques sont des glycoprotéines couplés aux protéines G, ils se composent de sept segments transmembranaires enroulés en hélice α , avec une extrémité aminoterminal (Nt) extracellulaire qui contient des sites de glycosylation et une queue carboxyterminal (Ct) cytosolique qui contient des sites de phosphorylation (Figure12). Le site récepteur pour la NA se trouve au cœur des sept hélices transmembranaires (Strasser et Coll., 1992 ; Cotecchia et Coll., 1998).

VIII.2.- Mode d'action de la noradrénaline :

Wu et Coll., 1992 ont rapporté que la stimulation du récepteur α_1 par sa liaison avec la NA, active via la protéine G, les PKC responsables de la phosphorylation de protéines cytoplasmiques impliquées dans la réponse de prise d'eau (Leeb-Lundberg et Coll., 1985; Medina et Coll., 1998).

Il existe une autre voie de transduction qui impliquerait l'AMPc (Perez et Coll., 1996; Chen et Coll., 1999)

Les réponses à long terme de la NA impliquent la voie des MAP Kinase ainsi que la stimulation de la transcription des gènes responsable de la synthèse du récepteur adrénérgique α_1 (Vazquez-Prado et Coll., 2000).

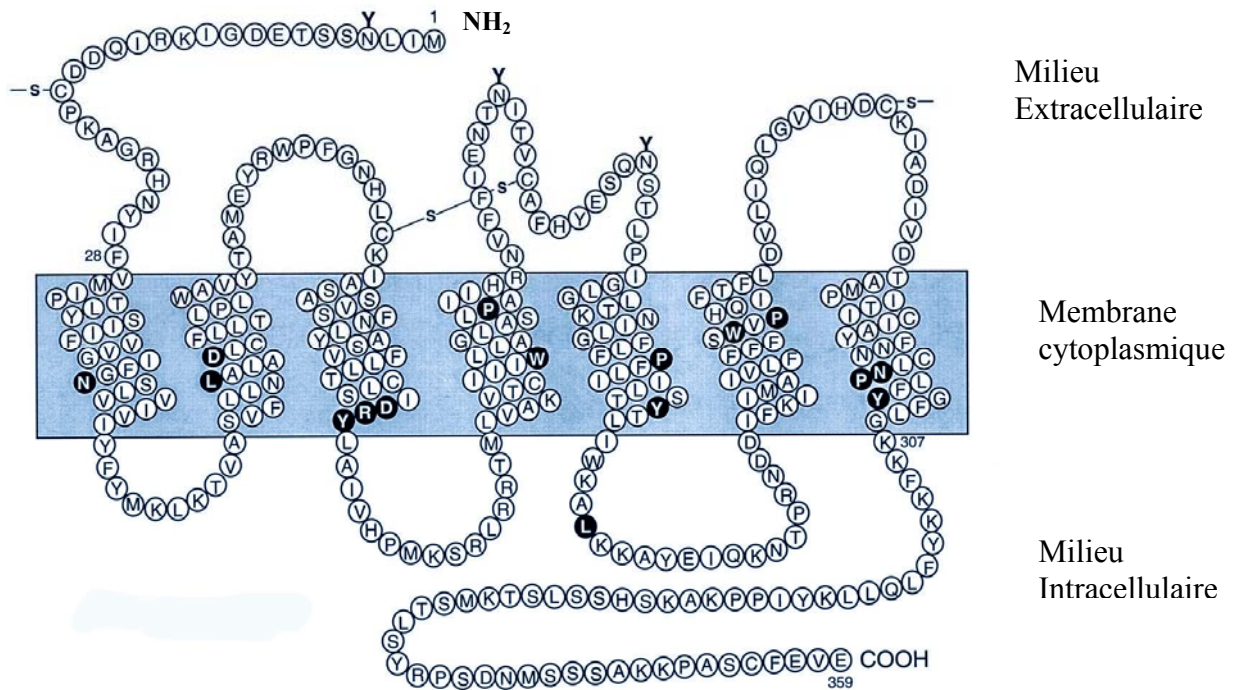


Figure 11 : Structure secondaire du récepteur angiotensinergique de type AT₁ chez les mammifères (De Gasparo et Coll., 2000).

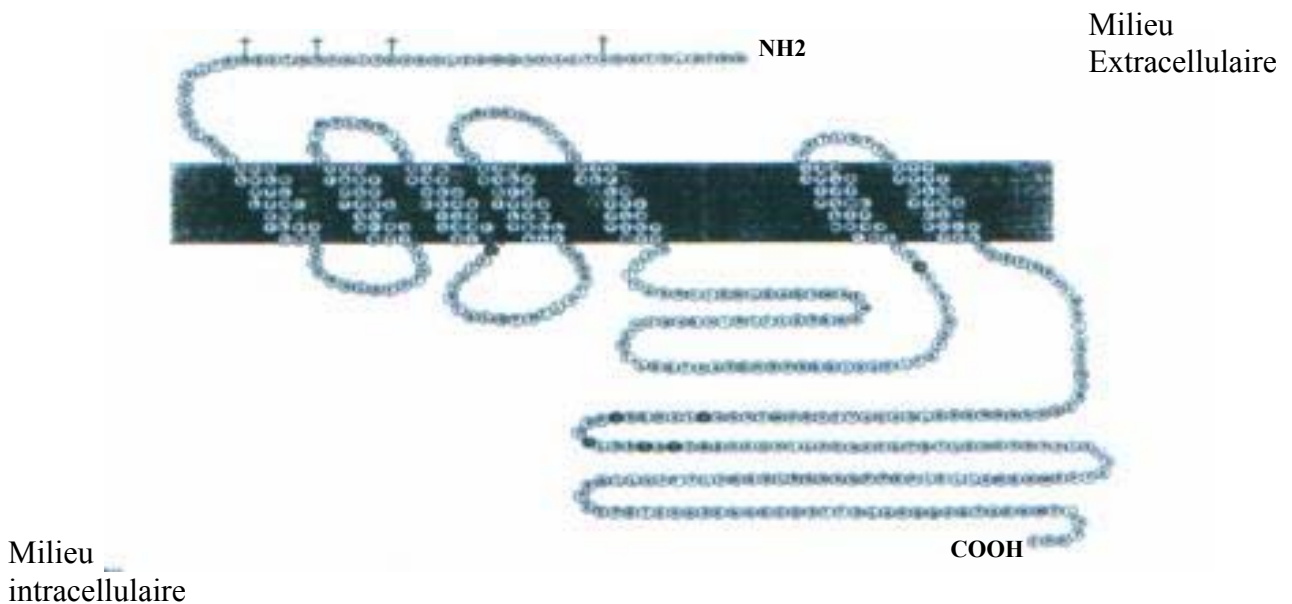


Figure 12 : Structure secondaire du récepteur adrénérgique α_1 . (Cotecchia et Coll., 1998).

CHAPITRE II
MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL :**I.1.- Matériel biologique :**

Nos expérimentations ont été réalisées sur 43 rats mâles adultes de souche Wistar (*Rattus norvegicus*) provenant de l'animalerie de l'université des sciences et de la technologie Houari Boumediene (USTHB) et dont le poids corporel varie entre 250 g et 380 g.

Arrivés à l'animalerie du laboratoire, les animaux sont placés dans des cages collectives en plastique pour une période d'adaptation de 4 jours où ils disposent à volonté d'eau du robinet dans des biberons en plastique gradués et d'aliment sous forme de granules polyvitaminés. La température de l'animalerie est comprise entre 18 et 22 C° et la photopériode est de 12h/12h (Lumière / Obscurité).

I.2.- Appareils de laboratoire :

Nos expérimentations ont nécessité l'utilisation du matériel suivant :

- Une balance Mettler (H31).
- Une balance de précision, Mettler (P3N).
- Un appareil de stéréotaxie pour petits animaux, (Précision Cinématographique, USA).
- Un osmomètre à congélation, Robling (Allemagne)
- Une centrifugeuse à hématocrite, Bioblock 1-15, Eppendorff (France)
- Une ultracentrifugeuse 5415R, Eppendorff (France).
- Un vibratome (Sectioning System. Ted pella, INC., USA).
- Une loupe binoculaire (American Optical).
- Une lampe (American Optical).
- Une fraise de dentiste, (USA)
- Appareil de lésion (Transformateur 220 /12 volt relié à une électrode de lésion).

I.3.- Petit matériel de laboratoire :

Nous avons utilisé un ensemble de petit matériel de laboratoire comprenant :

- Des électrodes de lésion en cuivre.
- Des aiguilles hypodermiques.
- Des seringues (2 ml, 5ml).
- Une seringue Hamilton (10µl).
- Des petites vis.
- Des tubes à essais de 5 cc.
- Des tubes à hématocrite.

- Des tubes "Eppendorff"
- Des pinces, une paire de ciseaux, du fil et des aiguilles
- Un atlas stéréotaxique pour rat (Paxinos et Watson, 1986).

I.4.- Produits pharmacologiques :

I.4.1- Produits anesthésiants :

- Uréthane à 25% (ORCHIDIS Laboratoire).
- Pentobarbital Sodique (Nembutal) à 6% (Solution injectable, Sanofie, France).
- Kétamine (500 Virbac).
- Rompun (Xylazine 2%).

I.4.2.- Les neurotransmetteurs :

- Angiotensine II (Acétate Salt Human Synthetic, Sigma).
- Noradrénaline (Bitartrate Salt, Sigma).

I.4.3.- Autres produits chimiques :

- Héparine sodique (5000 UI/ml).
- Antibiotiques injectables (Gentaline, 80mg ; Pénicilline, 1g).
- Alcool chirurgical (90°).
- Eau physiologique (Solution isotonique de NaCl à 0,9% ou 0,15 M).
- Ciment dentaire (Résine synthétique, BMS 015, Italie).
- Formol (solution de Formaldéhyde à 35%).

II.- BUT DES EXPERIMENTATIONS :

Le but de nos expérimentations est double :

- Mettre en évidence le rôle du NPM dans le comportement de prise d'eau et dans la régulation de l'équilibre hydrominéral. Pour cela, on lèse ce noyau par électrocoagulation puis on évalue les effets de cette lésion durant une semaine sur la prise d'eau et la diurèse. A la fin de cette période, on décapite l'animal et après avoir recueilli le sang on évalue les paramètres sanguins (osmolalité, hématoците).
- Mettre en évidence le rôle des récepteurs angiotensinergiques et adrénergiques au niveau du NPM dans le comportement de prise d'eau. Pour cela, des expérimentations d'injections d'Ang II et de NA sont effectuées et la quantité d'eau bue après ces injections est évaluée.

III.- METHODES :

III.1- Protocoles expérimentaux :

Les animaux sont répartis en deux lots :

- Premier lot :

Les animaux de ce lot (n=13) sont répartis en deux groupes expérimentaux :

- Groupe des animaux lésés (L) :

Les animaux de ce groupe (n=6) vont subir une lésion électrolytique NPM par l'intermédiaire d'une électrode de lésion.

- Groupe des animaux non lésés (NL) :

Les rats de ce groupe (n=7) qui serviront de témoins, vont subir une introduction de l'électrode de lésion dans le NPM mais sans passage du courant (sham-operated).

Les animaux de ce lot sont d'abord placés dans des cages métaboliques métalliques individuelles de 14cmx20cmx22cm pour une période d'adaptation de 5 à 7 jours. Chaque cage est munie d'un mangeoire et d'un biberon gradué en plastique, l'eau et la nourriture sont fournis à volonté. Les urines sont recueillies dans des réservoirs en plastique gradués à l'aide d'un entonnoir placé sous chaque cage. Les fèces sont retenues par l'intermédiaire d'une grille métallique posée au préalable dans l'entonnoir (Photo 1). La période d'adaptation écoulée, chaque matin à la même heure (chaque 24 heures) et pendant 7 jours, la prise d'eau, la consommation de granulés, l'excrétion urinaire ainsi que le poids corporel sont notés .

Le 7^{ème} jour, la lésion est effectuée pour les rats du groupe (L) et l'introduction de l'électrode pour les rats du groupe (NL). Après cette opération, les rats sont remis dans leurs cages respectives puis les paramètres métaboliques sont notés les 7 jours suivants.

A la fin de cette période, les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont conservés dans du formol pour le contrôle histologique et l'hématocrite et l'osmolalité sont évalués.

- Deuxième lot :

Les animaux de ce lot (n=13) vont subir une implantation intracrânienne de canules guides placées au niveau du NPM, elles vont servir pour les expérimentations de microinjections. Ce lot est réparti en deux groupes :

- **Groupe 1** : Les animaux (n= 8) reçoivent les injections d'eau physiologique et d'AngII.

- **Groupe 2** : Les animaux (n= 5) reçoivent les injections d'eau physiologiques et de NA.



Photo 1 : Vue générale d'une cage métabolique pour rats utilisée pour le recueil des urines et feces de 24 h et le contrôle de la prise alimentaire.



Photo 2 : Vue générale d'une cage métabolique pour rat utilisée pour les expérimentations d'injection

Le rat est placé dans sa cage sans le biberon, 30 minutes (min) avant les injections, par la suite il est retiré de sa cage et immobilisé à l'aide d'une serviette, puis la solution voulue est injectée par l'intermédiaire d'une canule d'injection. On remet le rat dans sa cage puis on mesure la quantité d'eau consommée au bout de 120 mn (Photo 2).

Après les 120 mn, le rat est décapité, le cerveau est conservé dans du formol pour le contrôle histologique

III.2.-Lésion électrolytique du noyau préoptique médian :

III.2.1. - Description de l'appareil de stéréotaxie :

L'appareil stéréotaxique comporte :

- Deux barres métalliques horizontales qui retiennent un hamac sur lequel est placé l'animal.
- Un porte électrode pourvue d'une glissière graduée et de vis micrométriques permettant le déplacement de l'électrode sur les plans antéropostérieur, latéral et vertical (Photo3).

L'électrode de lésion est une tige fabriquée à partir d'un fil en cuivre de 5 cm de longueur et de 0,5 mm de diamètre, elle est isolée sur toute sa surface par du vernis, sauf aux deux extrémités.

Avant chaque lésion, la vérification du système électrique et la verticalité de l'électrode sont effectuées.

III.2.2. - Anesthésie de l'animal :

Elle se fait par injection intrapéritonéale du nembutal à raison de 6 mg /0,1ml par 100g de poids corporel (PC); cet anesthésique se caractérise par sa durée relativement courte (2 à 3 heures) et la parfaite récupération des animaux. Si l'animal montre des signes d'éveil au cours de la chirurgie, des doses supplémentaires de 0,02 à 0,04 ml sont ajoutées. A défaut du nembutal, un mélange de deux anesthésiques (Rompun (3mg/0,15ml) ; Kétamine (12,5mg/0,25ml) ; eau physiologique (0,6ml) / 1ml) fut utilisé à raison de 0,2 ml /30g de PC. L'animal est anesthésié lorsque il ne montre pas de réponses au pincement de la patte arrière ou de la queue.

III.2.3. - Fixation de l'animal sur l'appareil de stéréotaxie :

Les poils de la tête sont rasés, puis la barre d'oreille est introduite dans les conduits auditifs externes. La tête doit rester immobile, par l'introduction des incisives supérieures de l'animal dans un anneau vissé à l'appareil et l'immobilisation du museau par des plaquettes orbitaires articulées par des vis. (Photo 4).



Photo 3 : Vue générale de l'appareil de stéréotaxie (A)

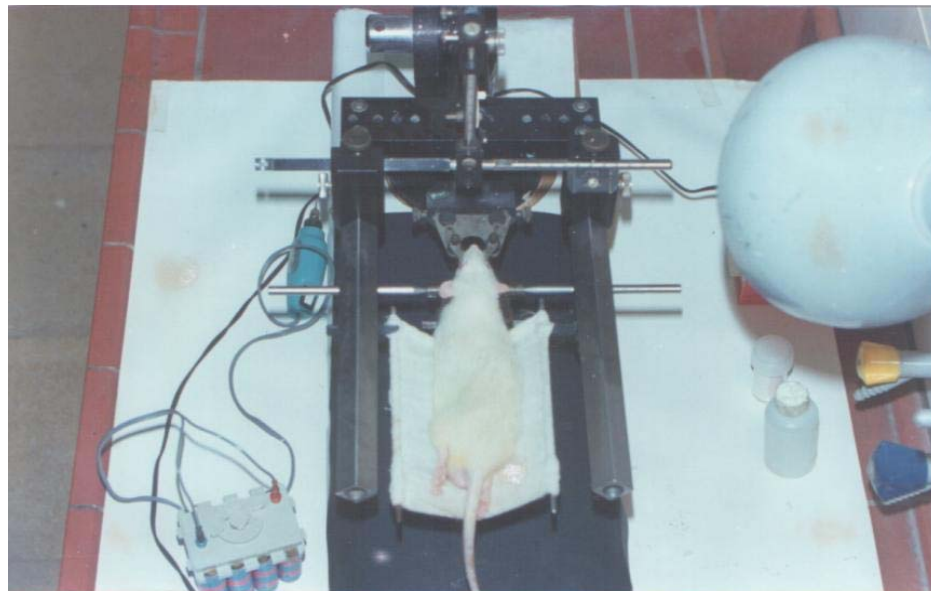


Photo4 : Dispositif de fixation de l'animal sur l'appareil de stéréotaxie

III.2.4. - Repérage de la structure cérébrale à léser :

Avec une lame de bistouri stérile on pratique une incision longitudinale médiane d'environ 2 cm sur la surface de la tête, puis on dégage le tissu conjonctif afin de mettre à nu les pièces osseuses crâniennes afin de déterminer les coordonnées stéréotaxiques.

Afin de localiser la partie ventrale du NPM, on se réfère à l'Atlas stéréotaxique pour rats (Paxinos et Watson, 1986) en prenant comme « point zéro » le « point Bregma » correspondant au croisement de la ligne osseuse longitudinale médiane avec la ligne coronaire. A partir de ce point on déplace l'électrode selon les coordonnées stéréotaxiques suivantes :

- Plan antéro-postérieur : 0,3 à 0,4 mm caudal au bregma
- Latéralité : 0,0 mm sur la ligne interhémisphérique
- Profondeur : 6,8 mm à partir de la surface crânienne

III.2.5.- Réalisation de la lésion :

Après avoir repérer le point de passage de l'électrode, on perce le crâne avec une fraise de dentiste puis on introduit l'électrode dans le trou réalisé jusqu'à la profondeur voulue (Photo5). L'électrode positive est reliée au transformateur et la négative enroulée dans du coton imbibé d'eau physiologique est introduite dans le rectum de l'animal pour avoir un circuit fermé. Pour obtenir les conditions optimales de lésion nous avons effectué plusieurs essais sur l'intensité du courant et la durée de lésion, le résultat retenu est un courant de 12 volts appliqué pendant 10 secondes. Après la lésion, l'électrode est rapidement retirée, l'animal est dégagé de l'appareil stéréotaxique, puis sa plaie est nettoyée avec de l'eau physiologique et suturée avec du fil à coudre et une aiguille stérile, un antibiotique lui est immédiatement injecté par voie intramusculaire à raison de 0,01ml par 100g de PC afin d'éviter les infections.

Les rats témoins (sham-operated) subissent la même expérimentation mais sans passage du courant.

III.3.- Dosage des paramètres sanguins :

III.3.1.- L'hématocrite :

Après décapitation du rat, le sang est recueilli puis homogénéisé dans des tubes héparinés. Une petite quantité de sang est recueillie par capillarité dans des tubes à hématocrite dont l'une de leurs deux extrémités est bouchée par de la pâte à modeler. Les tubes sont

centrifugés pendant 5 minutes dans un appareil à hématocrite à une vitesse de 6000 tours/minute. Après centrifugation, les tubes sont lus directement sur un lecteur manuel.

L'hématocrite correspond au rapport du volume total des éléments figurés sur le volume total de sang ; elle est évalué en (%).

III.3.2.- L'osmolalité plasmatique :

Le sang restant est centrifugé pendant 15 mn à une vitesse de 3000 tours/minute. Après centrifugation, on recueille la fraction plasmatique puis on évalue l'osmolalité à l'aide d'un osmomètre à congélation. Ce dernier est étalonné avant chaque utilisation à « zéro » par de l'eau distillée et à 300 milliosmoles/kg par une solution standard. Les valeurs considérées sont la moyenne de trois lectures consécutives.

L'osmolalité plasmatique correspond au nombre d'osmolytes par kilogramme d'eau, elle est exprimé en (milliosmoles/kg d'eau).

III.4.-Microinjections des neurotransmetteurs au niveau du noyau préoptique médian :

Elles sont effectuées à travers une canule guide fixée préalablement sur le crâne de l'animal.

III.4.1.-Préparation de la canule guide :

Les canules guides de 10 mm de longueur sont fabriquées à partir d'une aiguille hypodermique métallique de 0,4 mm de diamètre. Elles sont lissées à leurs deux extrémités avec du papier de verre et déposées dans un récipient contenant de l'alcool à 90° puis elles sont montées sur le support de l'appareil de stéréotaxie.

III.4.2.- Implantation de la canule guide :

L'anesthésie, la fixation de l'animal et le repérage du NPM sont identiques au protocole expérimental de la lésion.

Le point « Bregma » repéré, on réalise le trou de passage de la canule guide. Un autre trou de diamètre inférieur est réalisé à sa proximité lequel servira à placer une petite vis qui consolidera la canule. Cette dernière est introduite à la profondeur définie en agissant sur la vis fixée sur le porte électrode. Les petites hémorragies qui surviennent lors de l'introduction de la canule sont nettoyées par des mèches de coton, ensuite la petite vis est placée, du ciment dentaire est coulé lequel servira à consolider la canule et à recouvrir la

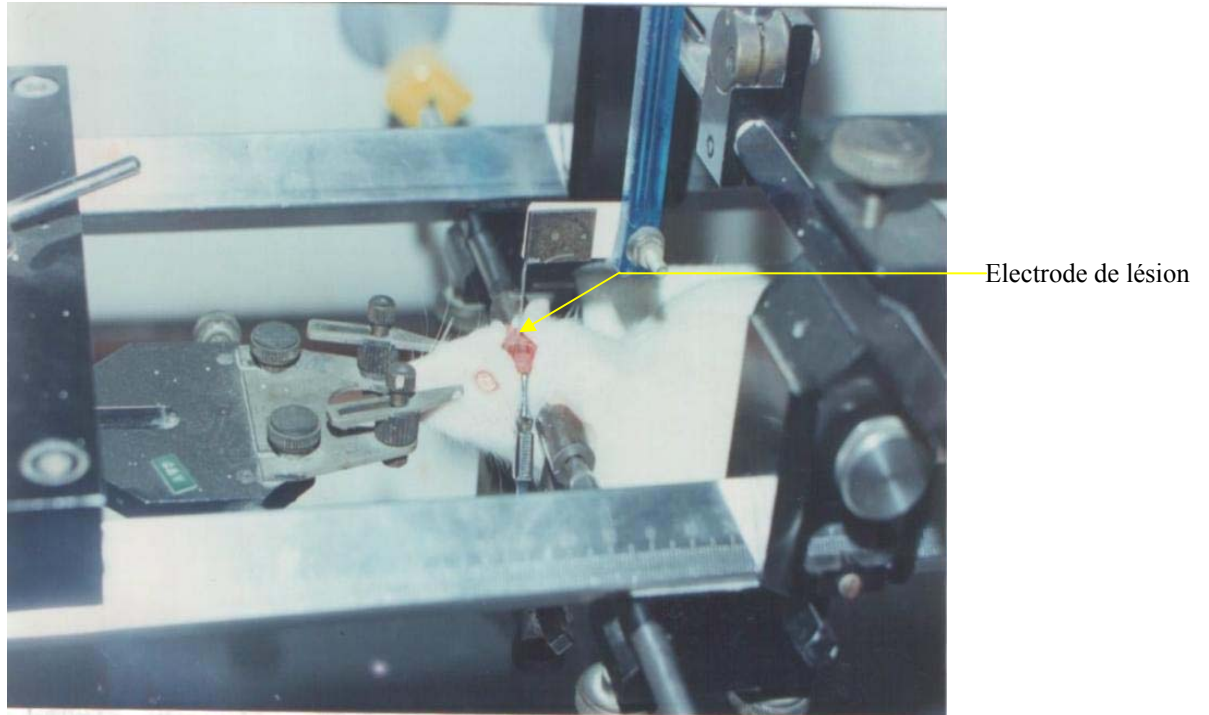


Photo 5 : Introduction de l'électrode de lésion au niveau du NPM.

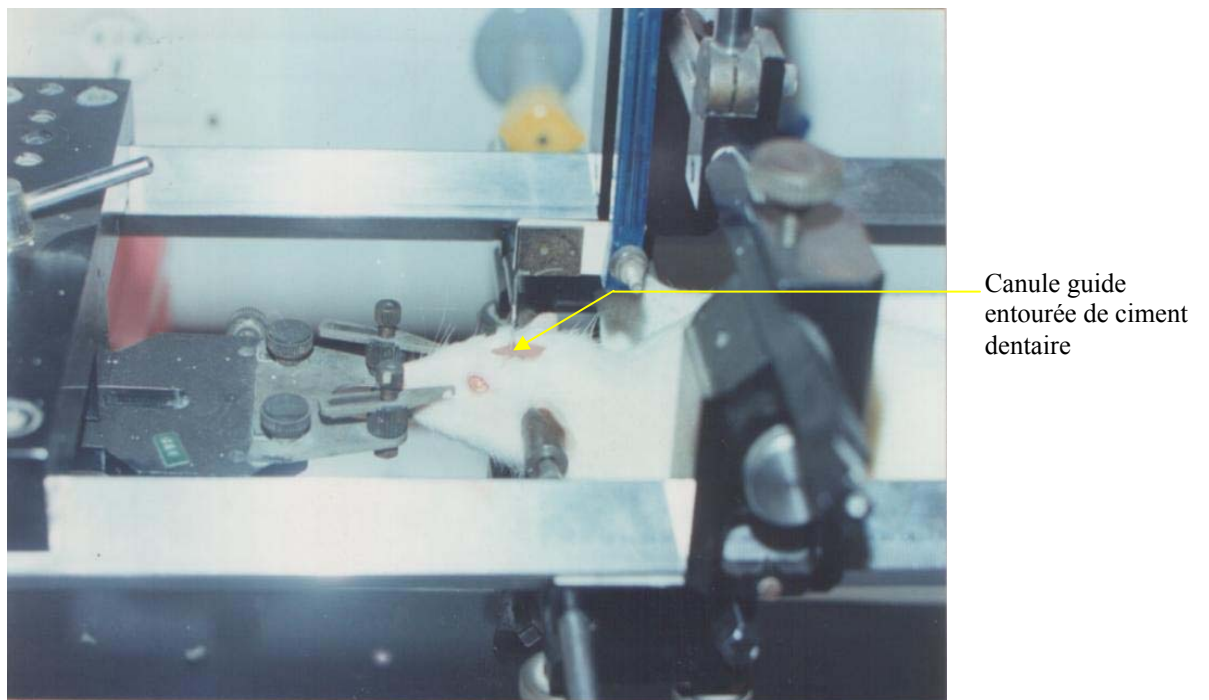


Photo 6 : Implantation de la canule guide au niveau du NPM.

plaie (Photo 6).Après durcissement du ciment dentaire on remonte le porte électrode. L'animal est retiré de l'appareil, un antibiotique lui est injecté par voie intramusculaire (Gentaline à 0.01ml/ 100g de PC), il est remis dans sa cage pour une période de récupération de 5 jours.

III.4.3.- Expérimentations des microinjections :

Les microinjections d'eau physiologique, d'AngII et de NA sont effectuées par l'intermédiaire d'un cathéter en polyéthylène de 0,5 mm de diamètre qui porte dans sa partie distale une seringue Hamilton et à son extrémité proximale une canule d'injection qui s'insère dans la canule guide. La canule d'injection a une longueur qui dépasse celle de la canule guide de 2 mm et un diamètre légèrement plus petit.

Afin d'évaluer les effets des microinjections sur la prise d'eau, on immobilise délicatement le rat puis on introduit la canule d'injection dans la canule guide pour effectuer les injections des produits pharmacologiques. Les animaux sont remis en cage, la prise d'eau est évaluée 120 minutes après chaque injection.

Les neurotransmetteurs sont préparés le jour même de l'expérimentation sur la prise d'eau, les doses injectées sont les doses optimales obtenues suite à plusieurs essais.

III.4.3.1.- Injection de l'eau physiologique isotonique :

Pour les valeurs contrôles de la prise d'eau, on injecte délicatement 3µl d'eau physiologique.

III.4.3.2.- Injection de l'Angiotensine II :

L'Ang II est préparé à raison de 0,5mg dans 1ml d'eau physiologique et des doses de 3µl (1,5µg) sont injectées.

III.4.3.3.- Injection de la Noradrénaline :

La noradrénaline est préparée à raison de 63,86mg/1ml d'eau physiologique (0,2 M) dont on injecte 3µl (191,58 µg).

Les expérimentations de microinjection terminées, les animaux sont décapités et les têtes plongées dans du formol pour le contrôle histologique.

III.5.- Contrôle histologique :

Le but de ce contrôle est de localiser le site et l'étendue de la lésion et de déterminer le site d'emplacement de la canule guide pour les expérimentations d'injection.

III.5.1.- Fixation des cerveaux :

La fixation est réalisée dans une solution de formol à 10% pendant une période de deux semaines.

III.5.2.- Réalisation des coupes histologiques :

Après fixation, la boîte crânienne est ouverte et le cerveau est prélevé puis placé sur le support du vibratome. Des coupes de 50 μm d'épaisseur sont réalisées puis étalées sur des lames gélatinées afin d'être observées à la loupe binoculaire. Les coupes prises en considération (la lésion ou l'emplacement de la canule guide se trouve au niveau du NPMv) sont photographiées.

III.6. - Analyse statistique des résultats :

Pour tous nos paramètres sont calculées les moyennes affectées de leurs erreurs moyennes standard ($\bar{X} \pm \text{EMS}$). La signification statistique des résultats est évaluée par le test t de Student-Fisher utilisé pour les échantillons appariés et indépendants.

- Si le t calculé est inférieur au t de la table, la différence est non significative (NS).
- Si le t calculé est supérieur au t de la table, il existe une différence, celle-ci est :
 - Significative (*), si $p \leq 0,05$
 - Très significative (**), si $p \leq 0,01$
 - Hautement significative (***), si $p \leq 0,001$

Chapitre III
RESULTATS

I.-Effets de la lésion du noyau préoptique médian sur les paramètres métaboliques :**I.1.- Sur la prise d'eau :**

La prise d'eau chez les rats témoins montre une diminution non significative mais importante le 1^{er} jour de l'introduction de l'électrode de lésion (26,3 vs 14,1), elle se rétablit les 6 jours suivants (Tableau 2, Figure 13).

La lésion du NPM a entraîné une diminution très significative dans la prise d'eau, le 1^{er} jour qui suit la lésion (29,1 vs 5,3, $P < 0,001$), cette dernière se rétablit les 6 jours suivants (Tableau3, Figure 14).

		Temps (jours)							
Témoins	n	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
T1		25,3	38	38,8	27,0	29,2	32,0	27,5	22,9
T2		38,4	40,3	41	34,1	40,5	26,0	31,9	30,8
T3		28,4	01	5,5	28,0	36,0	24,0	28,0	27,0
T4		17,7	12,5	24,0	23,0	21,0	23,0	22,0	23,5
T5		25,7	03	35,0	21,0	30,0	33,0	28,0	30,5
T6		21,8	01	17,8	13,5	13,0	24,0	17,5	21,0
T7		27,3	03	30,6	35,5	22,7	32,3	31,5	30,4
X	7	26.3	14.1	27.5	26	27.4	27.7	26.6	26.6
ESM		2,42	6,63	4,79	2,89	3,53	1,69	1,95	1,55
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 2 : Variation de la prise d'eau en (ml) chez les rat témoin (Opéré et non lésé)

		Temps (jours)							
Lésés	n	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
L1		37,1	01	4,6	40,6	89,2	99,0	48,8	45,2
L2		34,7	02	19,5	70,2	49,3	99,4	46,0	91,0
L3		31,7	3,5	22,4	61,9	24,5	30,9	32,2	32,6
L4		23,1	06	27,6	30,2	18,0	20,0	16,8	16,7
L5		23,0	11,3	26,5	27,1	21,5	21,2	12,5	28,2
L6		25,0	08	36,0	25,8	27,0	34,1	25,0	27,0
X	6	29,1	5,3	22,8	42,6	38,3	50,8	30,2	40,2
ESM		2,53	1,6	4,29	7,78	11,14	15,48	6,11	10,84
P			0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 3 : Effet de la lésion du NPM sur la prise d'eau (en ml) chez le rat

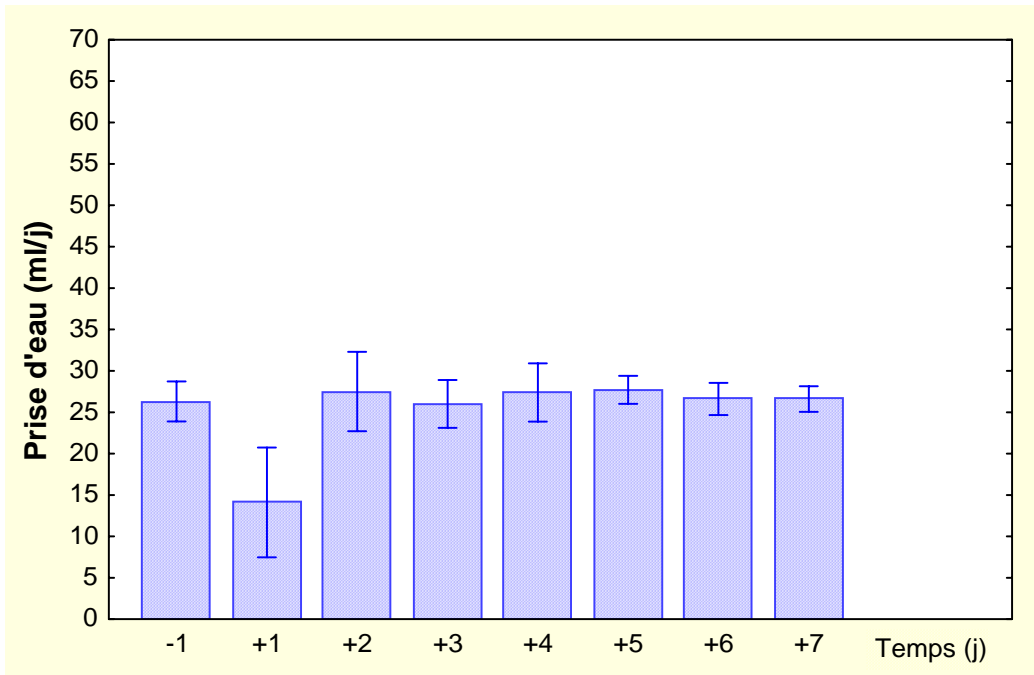


Figure 13 : Variation de la prise d'eau chez les rats témoins

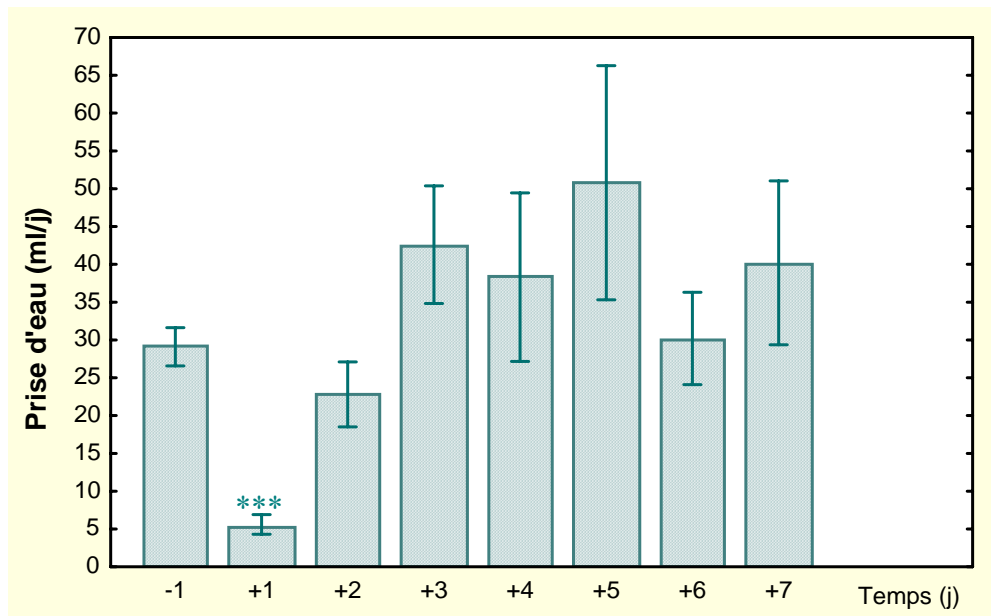


Figure 14 : Variation de la prise d'eau chez les rats lésés.

I.2.- Sur la diurèse :

Chez les rats témoins, nous n'avons pas noté de variations significatives de la diurèse durant les 7 jours qui suivent l'introduction de l'électrode de lésion (Tableau 4, Figure15).

Chez les rats lésés, la diurèse subit une augmentation significative dès le 3^{ème} jour qui suit la lésion (8,4 vs 23,7 ml, $P < 0,05$), elle est de 182%. Cette augmentation se maintient significativement le 4^{ème} jour (8,4 vs 24,8 ml) ainsi que le 6^{ème} et le 7^{ème} jour ou elle commence à diminuer (8,4 vs 20,4 ml et 8,4 vs 18,2 ml) (Tableau 5, Figure 16).

		Temps (jours)							
Témoins	n	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
T1		11,3	14,0	9,0	9,0	10,0	11,0	6,0	10,0
T2		7,3	3,0	7,0	5,0	15,3	11,8	5,2	5,0
T3		6,0	5,2	4,0	4,6	5,0	7,8	5,2	4,5
T4		9,1	6,0	10,0	12,0	9,0	8,0	10,0	11,0
T5		7,0	5,0	6,0	4,0	4,0	6,0	5,0	7,0
T6		4,7	2,0	6,3	4,0	4,5	4,0	4,0	6,3
T7		7,7	9,0	6,0	5,0	5,0	5,3	5,6	5,4
X	7	7,6	6,3	6,9	6,3	7,5	7,7	5,8	7,0
EMS		0,8	1,53	0,76	1,14	1,56	1,09	0,72	0,95
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 4 : Variation de la diurèse en (ml) chez les rats témoin (Opéré et non lésé)

		Temps (jours)							
Lésés	n	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
L1		11,3	8,0	12,5	38,5	56,5	80,0	37,5	24,0
L2		12,9	9,0	25,	40,5	28,5	65,0	25,0	24,0
L3		10,0	7,0	5,0	30,5	15, 0	9,0	10,0	10,0
L4		6,2	14,0	16,0	15,4	9,0	9,0	10,0	8,3
L5		5,4	14,8	11,0	9,2	17,6	16,0	20,0	31,0
L6		4,7	26,0	7,3	8,2	8,4	22,0	20,0	12,0
X	6	8,4	13,1	12,8	23,7	24,8	33,5	20,4	18,2
EMS		1,40	2,89	2,91	5,96	6,89	12,64	4,20	3,81
P			NS	NS	0,031	0,042	NS	0,021	0,036

Tableau 5 : Effet de la lésion du NPM sur la diurèse (en ml) chez le rat

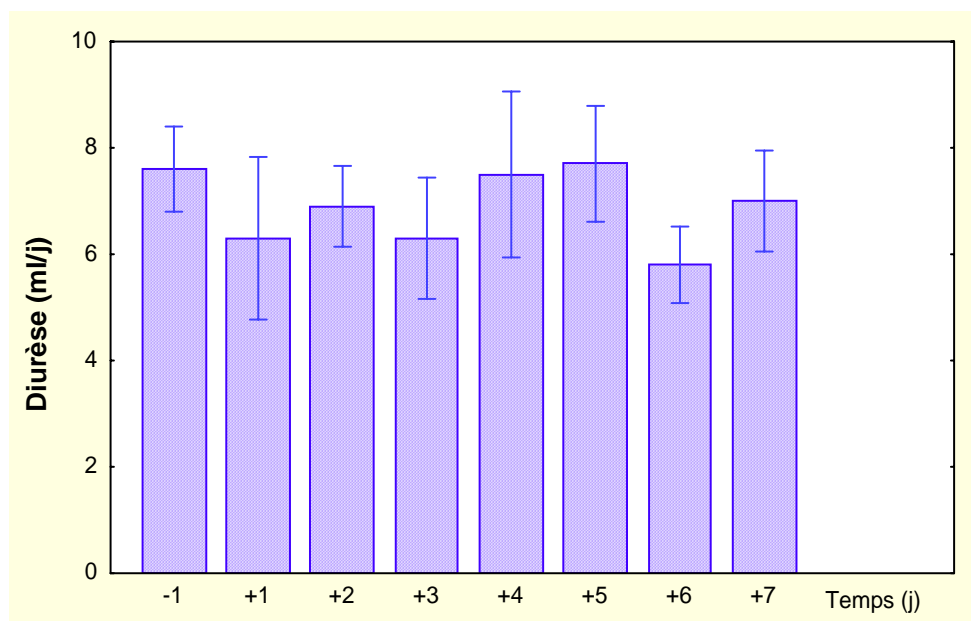


Figure 15 : Variation de la diurèse chez les rats témoins

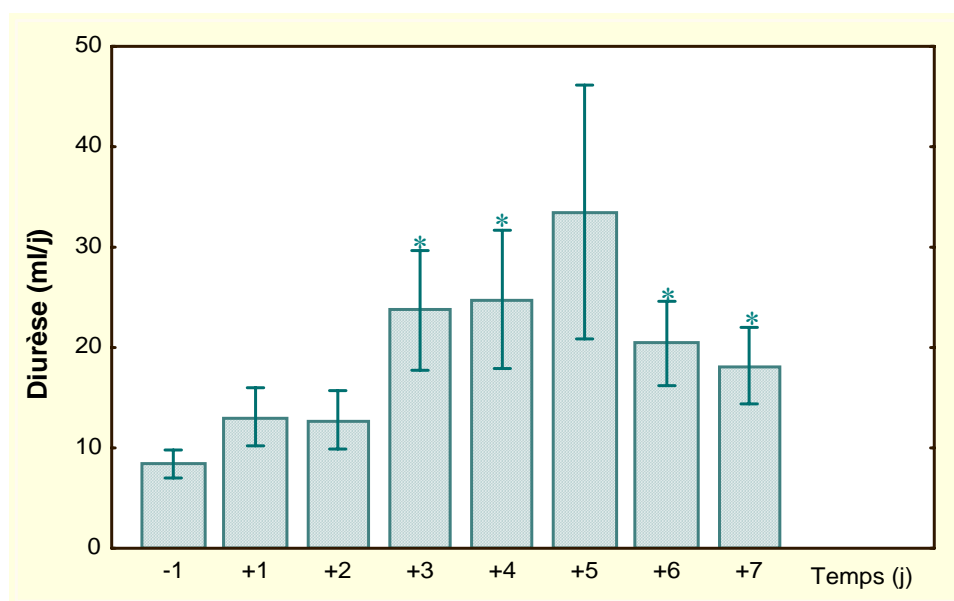


Figure 16 : Variation de la diurèse chez les rats lésés.

I.3. - Sur la prise alimentaire :

La prise alimentaire ne subit pas de variations significatives chez les rats témoins (Tableau 6, Figure 17). Chez les rats lésés, la prise alimentaire présente une diminution hautement significative (22,5 vs 5.3g, $p < 0.001$), le 1^{er} jour qui suit la lésion, et significative le 2^{ème} jour (22,5 vs 14,3, $p < 0.05$). La consommation de nourriture se rétablit les 5 jours suivants (Tableau 7, Figure 18).

Témoins	n	Temps (jours)							
		-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
T1		49,0	24,6	34,6	34,0	40,0	34,6	38,0	41,5
T2		24,6	29,0	24,5	31,5	31,0	25,2	19,0	26,0
T3		24,2	32,0	39,0	24,0	24,5	26,0	29,0	21,5
T4		25,0	21,0	17,5	17,0	21,0	18,5	19,5	21,0
T5		20,4	14,5	15,0	20,3	34,0	19,0	20,0	23,0
T6		19,0	15,5	19,2	25,8	22,2	21,1	21,5	20,1
T7		21,5	19,5	21,0	23,0	22,0	24,0	22,5	20,5
X	7	26,2	22,3	24,4	25,1	27,8	24,0	24,2	24,8
EMS		3,88	2,49	3,42	2,25	2,75	2,07	2,62	2,88
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 6 : Variation de la prise alimentaire en (g /j) chez le rat témoin

Lésés	n	Temps (jours)							
		-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
L1		22,0	5,3	9,7	22,8	21,2	28,0	24,8	22,5
L2		24,9	6,5	8,0	16,0	24,2	22,2	25,1	34,0
L3		19,0	7,0	7,2	12,0	19,4	15,0	17,8	21,4
L4		22,7	6,3	14,5	20,8	22,6	28,7	23,2	20,9
L5		21,6	3,7	21,3	22,0	28,5	21,0	21,0	23,0
L6		24,6	3,2	25,0	20,0	18,5	20,0	19,0	17,0
X	6	22,5	5,3	14,3	18,9	22,40	22,50	21,80	23,1
ESM		0,89	0,64	3,03	1,69	1,48	2,11	1,24	2,34
P			P<0,001	P<0,02	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 7 : Effet de la lésion du NPM sur la prise alimentaire (en g/j) chez le rat

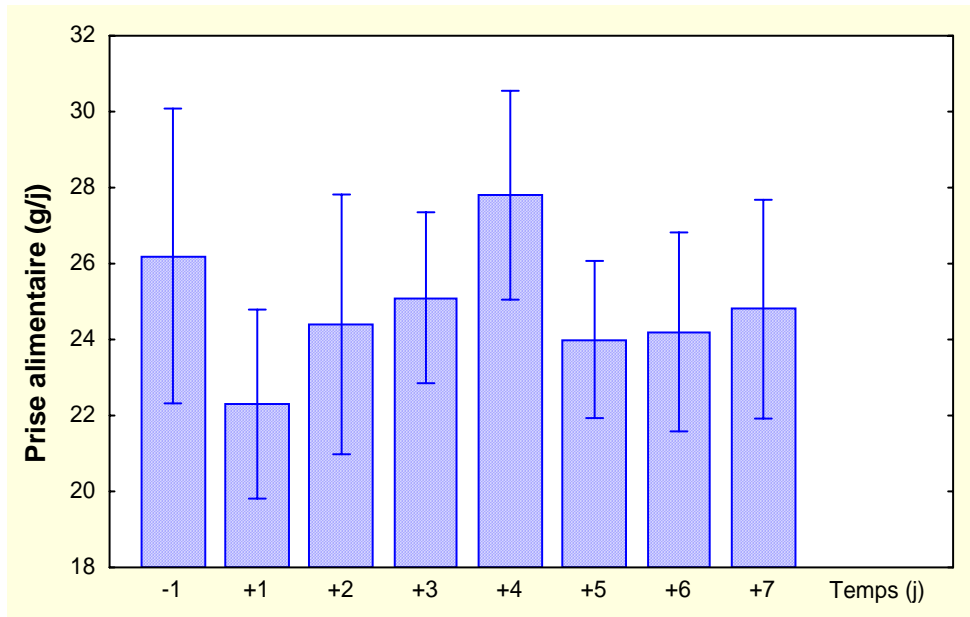


Figure 17 : Variation de la prise alimentaire chez les rats témoins

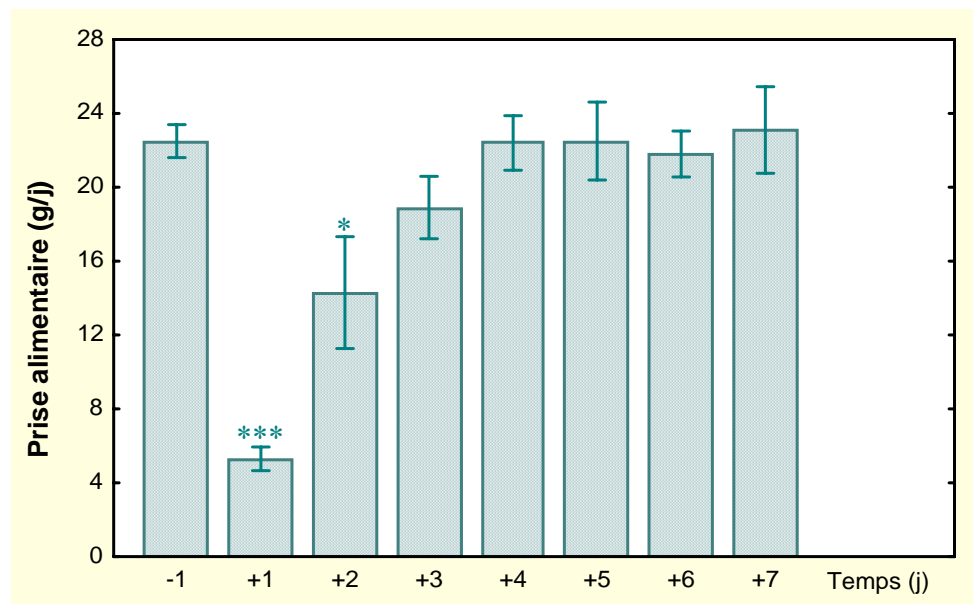


Figure 18 : Variation de la prise alimentaire chez les rats lésés

I.4.- Sur le poids corporel :

Les rats témoins n'ont présenté aucune variation significative de leur poids corporel durant les 7 jours qui suivent l'introduction de l'électrode de lésion (Tableau 8, Figure 19).

Le poids corporel des animaux lésés présente une baisse qui n'est cependant pas significative (Tableau 9, Figure 20).

		Temps (jours)					
Témoins	n	-1	+1	+2	+4	+6	+7
T1		299,0	285,0	290,0	297,0	296,0	292,0
T2		352,0	348,0	337,0	327,0	349,0	348,0
T3		289,0	280,0	282,0	280,0	285,0	289,0
T4		228,0	220,0	221,0	223,0	225,0	230,0
T5		296,0	285,0	288,0	272,0	284,0	277,0
T6		376,0	340,0	345,0	362,0	367,0	365,0
T7		340,0	350,0	352,0	361,0	371,0	374,0
X	7	311,0	301,0	302,0	303,0	311,0	310,0
ESM		18,57	18,02	17,5	19,11	20,24	20,0
P			NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 8 : Variation du poids corporel (en g) chez le rat témoin (Opéré et non lésé)

		Temps (jours)						
Lésés	n	-1	+1	+2	+4	+5	+6	+7
L1		316,0	269,0	251,0	309,0	301,0	303,0	299,0
L2		350,0	296,0	300,0	330,0	337,0	338,0	342,0
L3		266,0	230,0	236,0	250,0	255,0	258,0	266,0
L4		265,0	260,0	263,0	250,0	250,0	256,0	267,0
L5		343,0	295,0	297,0	280,0	281,0	285,0	291,0
L6		314,0	280,0	281,0	294,0	293,0	295,0	301,0
X	6	309,0	271,3	285,5	285,5	286,2	289,2	294,3
ESM		14,94	10,14	10,50	13,11	13,11	12,52	11,4
P			NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau 9 : Effet de la lésion du NPM sur le poids corporel (en g) chez le rat

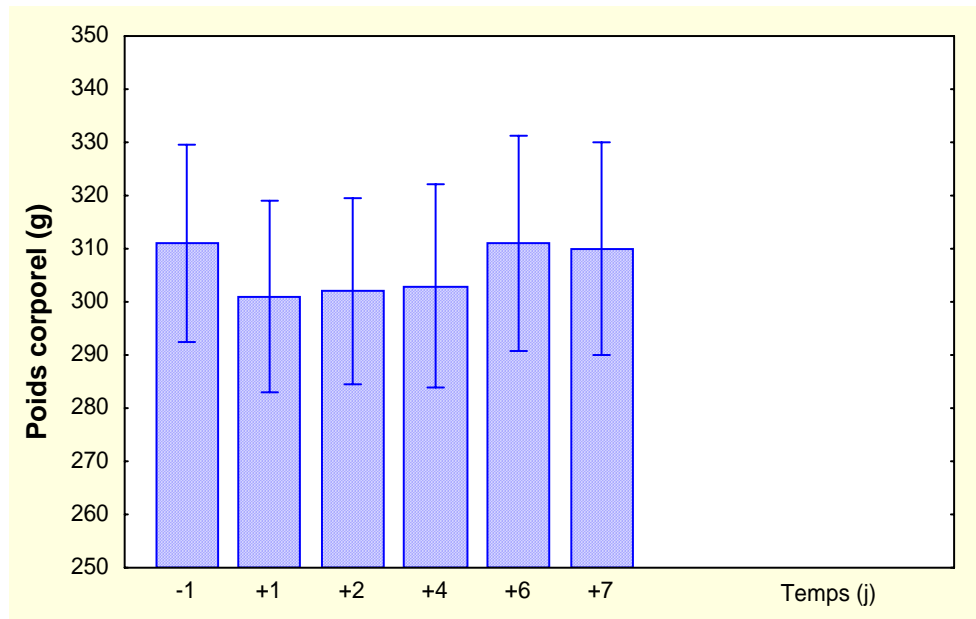


Figure 19 : Variation du poids corporel chez les rats témoins

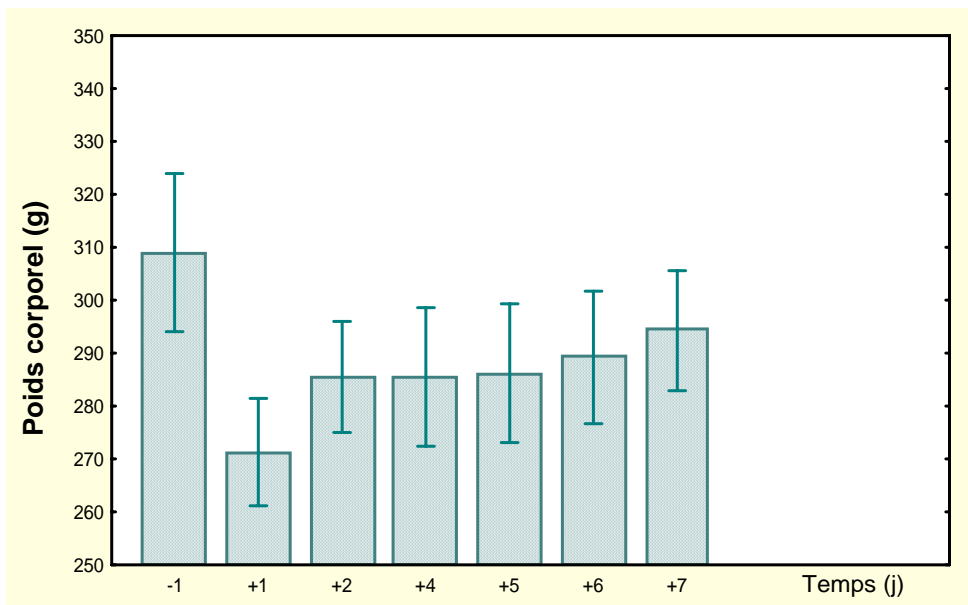


Figure 20 : Variation du poids corporel chez les rats lésés

II.- Effet de la lésion du noyau préoptique médian sur les paramètres sanguins :

II.1. - Sur l'hématocrite :

La lésion du NPM a entraîné une augmentation hautement significative de l'hématocrite (46,8 vs 58,6 %, $p < 0,001$). Cette augmentation est de 25% (Tableau 10).

II.2.- Sur l'osmolalité plasmatique:

La lésion du NPM a provoqué une augmentation hautement significative de l'osmolalité plasmatique (319,4 vs 353,6 milliosmoles, $p < 0.001$), elle est de 11% (Tableau 10).

Rats	Pramètres sanguins	Osmolalité (milliosmoles/Kg d'eau)	Hématocrite (%)
	Témoins (n =7)	319,4± 3,35	46,8± 0,96
	Lésés (n = 6)	353,6± 3,26	58,6± 2,08
	p	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Tableau 10 : Effets de la lésion du NPM sur les paramètres sanguins

III.- Localisation anatomique des sites de lésion du NPM :

L'observation au microscope photonique des coupes de cerveaux des rats utilisés a montré que les lésions électrolytiques sont localisées correctement (en dessous de la commissure antérieure), selon l'atlas stéréotaxique et cela pour tous les animaux pris en considération dans nos résultats (Photo 7: A et B).

VI.- Effets des microinjections des neurotransmetteurs dans le NPM sur la prise d'eau :

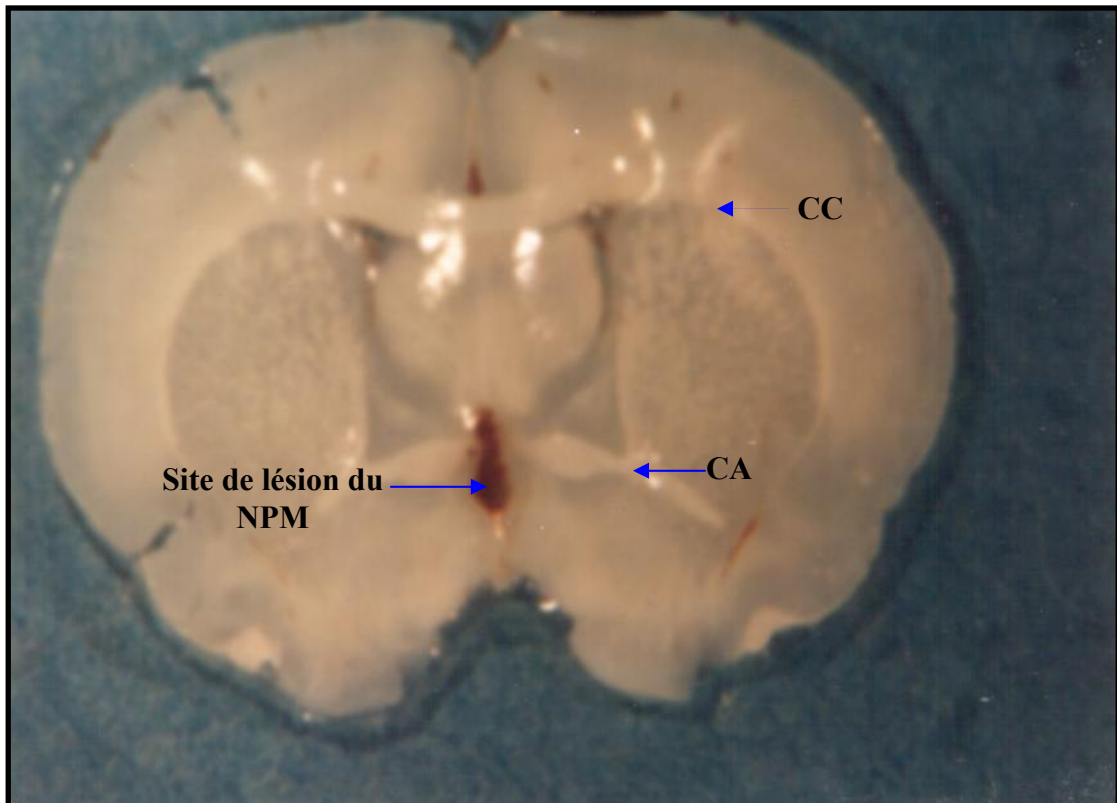
Ces microinjections sont effectuées sur le 2^{ème} lot de rat.

IV.1.- Effet de l'Angiotensine II:

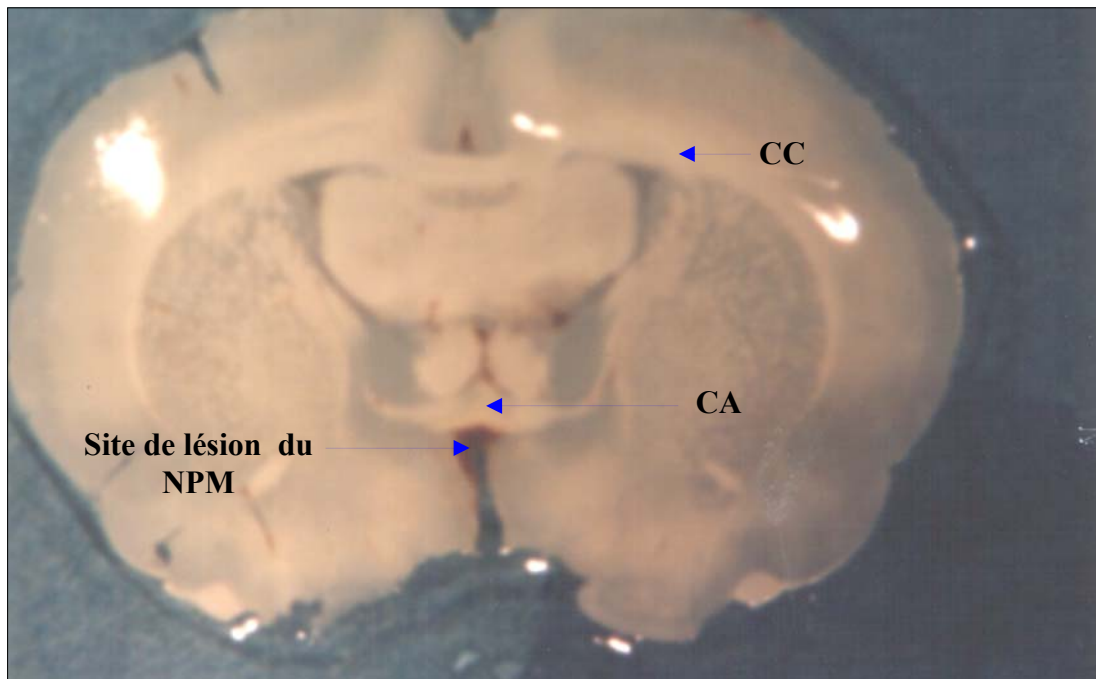
Les injections de l'Ang II ont entraîné une augmentation significative de la prise d'eau (1,0 vs 9,2 ml, $p < 0,05$), cette augmentation atteint 820%. Par contre, les injections de NaCl isotonique n'ont provoqué aucune variation de la prise d'eau (Tableau 11, Figure 21).

Rat	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	X	ESM	P
NaCl	0,8	0,9	0,3	1,0	1,1	0,7	1,5	2,0	1,0	0,18	
Ang II	13	16,7	15,0	2,2	15,0	3,2	3,6	4,5	9,2	2,22	0,02

Tableau 11 : Effets des microinjections de l'Ang II dans le NPM sur la prise d'eau.



(A)



(B)

Photo 7 : Localisation anatomique du site de lésion au niveau du NPM

(A) Coupe frontale entre 0,2 et 0,3mm caudale au Bregma.

(B) Coupe frontale à 0,3mm caudale au Bregma.

CA : commissure antérieure, CC : corps calleux, NPM : noyau préoptique median

IV.2.- Effet de la noradrénaline:

L'injection de la NA n'a eu aucun effet sur la prise d'eau. Il en est de même lors des injections de la solution de NaCl isotonique (Tableau 12, Figure 21).

Rats	R1	R2	R3	R4	R5	X	ESM	P
NaCl	0,8	1,0	0,5	0,7	0,3	0,7	0,12	
NA	1,2	0,3	0,7	0,9	0,5	0,7	0,16	NS

Tableau 12 : Effet des microinjections de la noradrénaline sur la prise d'eau.

V. - Localisation anatomique du passage de la canule guide au niveau du NPM :

L'observation au microscope photonique des coupes histologiques a montré que les canules guides se trouvent localisées au dessous de la commissure antérieure au niveau du NPM (Photo 8).

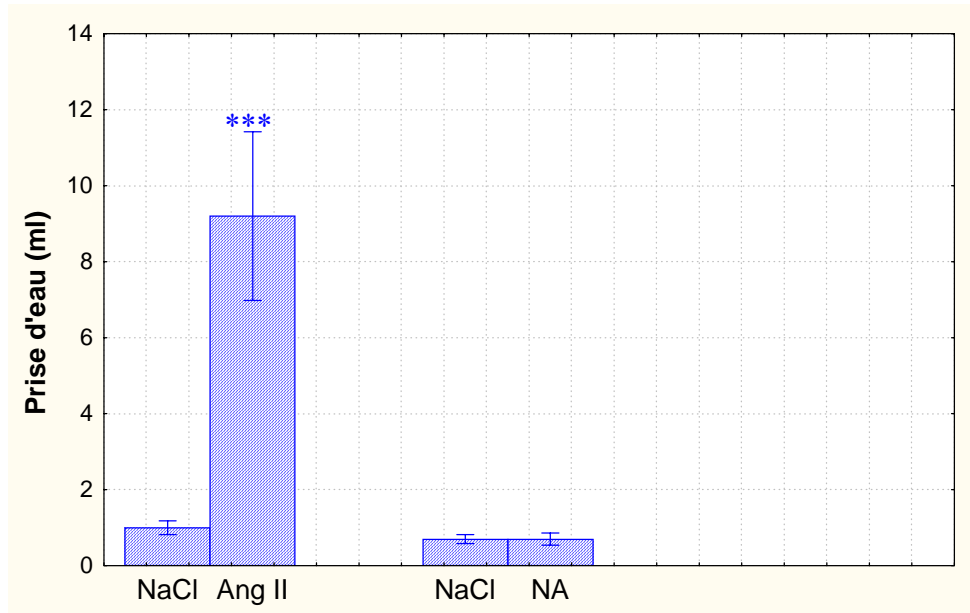


Figure 21 : Effets des microinjections des neurotransmetteurs sur la prise d'eau.

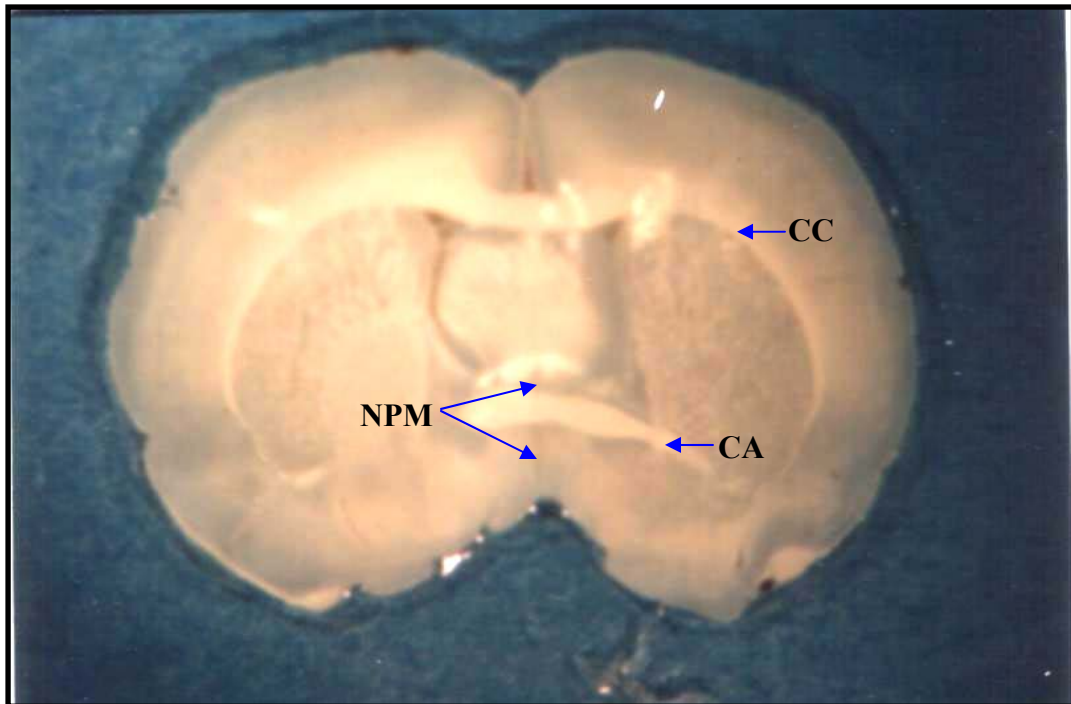


Photo 8 : Coupe transversale d'un cerveau de rat témoin montrant la localisation anatomique du NPM.

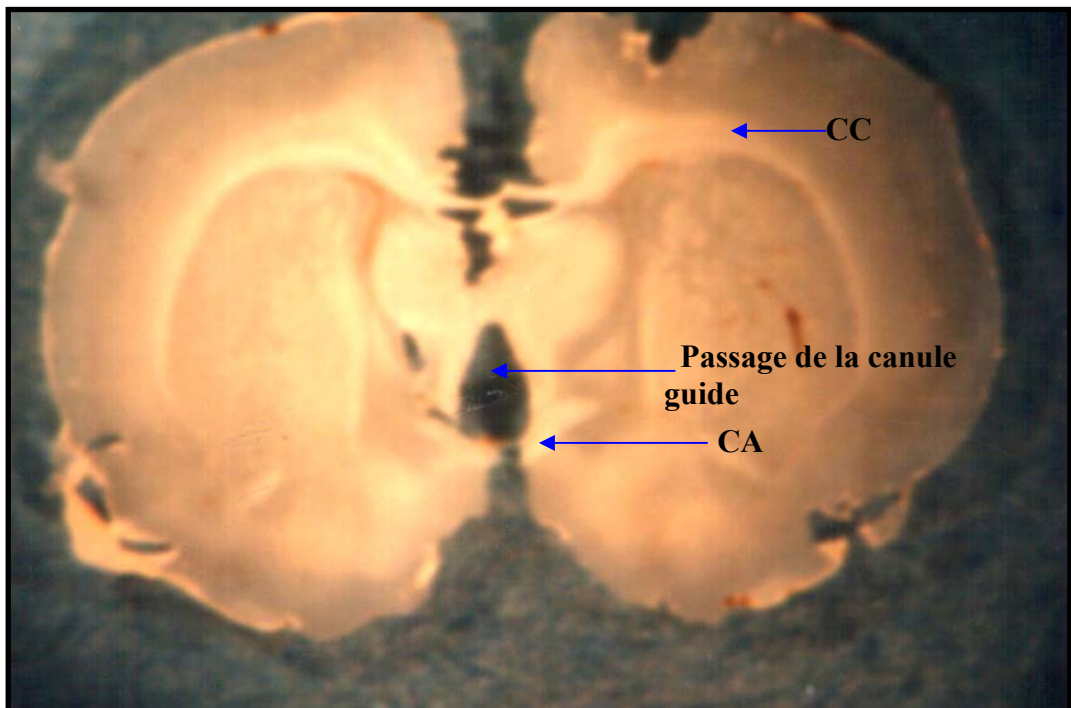


Photo 9 : Localisation anatomique de la position de la canule guide au niveau du NPM.

CA : commissure antérieure ; CC : corps calleux ; NPM : noyau préoptique médian

DISCUSSION

L'AV3V et les noyaux de la zone périventriculaire sont désignés comme étant les structures les plus cruciales dans la régulation hydrominérale, alors que l'Ang II et la NA sont les deux transmetteurs les plus abondants au niveau de cette zone.

Aussi, dans ce présent travail, nous avons voulu confirmer si le NPM, noyau circumventriculaire, est important dans cette régulation et si les deux transmetteurs cités avaient une action dans les circuits intervenant dans la prise d'eau.

Pour cela, nous avons lésé ce noyau et nous avons évalué les effets de cette lésion sur les paramètres indicateurs de l'homéostasie hydrominérale (osmolalité, hémocrite, excrétion urinaire de l'eau, prise d'eau), puis nous avons injecté les deux transmetteurs et nous avons évalué les effets de ces injections sur la prise d'eau, chez le rat Wistar.

Concernant les paramètres hydrominéraux, nos résultats montrent que la lésion du noyau préoptique médian n'a pas entraîné de variations significatives dans la prise d'eau, sauf le premier jour qui suit la lésion où la diminution est très significative (29,1 vs 5,3 ml). Cette diminution serait due probablement au stress post-opératoire, toutefois notons que la prise d'eau présente de grandes variabilités inter-individuelles.

La plupart des données bibliographiques rapportent une diminution dans la prise d'eau après lésion de ce noyau. Lind et Johnson, (1983) ont rapporté que la lésion de l'AV3V, incluant l'OVLT et une grande partie du NPM, ainsi que l'aire préoptique médiane entraîne une adipsie, ces mêmes chercheurs ont trouvé en 1982 que la lésion du NPM et la section des fibres entre ce noyau et l'OSF abolit la prise d'eau et les réponses pressives en réponse à l'Ang II périphérique.

D'autres chercheurs ont noté que la lésion électrolytique du NPM entraîne une réduction sévère dans les réponses de prise d'eau et de sécrétion de vasopressine, en réponse à l'injection d'une solution saline hypertonique (Mangiapanne et Coll., 1983; Mc Kinley et Coll., 1984; Hartle et Brody, 1984; Gardiner et Coll., 1985; Stratford et Wirtshafter, 2000). De même la lésion chimique du NPM (injection de l'acide kainique) est suivie par une diminution de la prise d'eau en réponse à l'injection i.c.v de l'Ang II (Jones. 1988; Gutman et Coll., 1988).

La différence entre nos résultats et ceux des autres chercheurs est probablement due à l'étendue de notre lésion électrolytique, car les lésions effectuées par notre appareillage sont

étendues et détruisent à la fois les corps cellulaires et les fibres de passage présents dans la zone.

Cependant, nos résultats montrent une augmentation significative de la diurèse dès le troisième jour qui suit la lésion, cette augmentation se maintient jusqu'au septième jour. Cette polyurie indiquerait un dérèglement dans la fonction rénale, probablement due à une diminution dans la sécrétion de la vasopressine occasionnée par l'altération dans la ou les voies efférentes du NPM vers le NPV; ce dernier étant responsable de la synthèse de cette hormone.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Mangiapane et Coll., (1983) ; Gardiner et Coll., (1985); Johnson. (1985 a,b) ; Hartle et Brody, (1984) ; Gardiner et Stricker, (1985) ; Cunningham et Coll., (1991) ; Whalen et Coll., (2000). Ces chercheurs ont rapporté cette diminution dans la sécrétion de la vasopressine, après la lésion de l'AV3V incluant le NPM ou après lésion spécifique du NPM. D'ailleurs Weiss et Hatton, (1990), ont rapporté que les neurones de la partie ventrale du NPM seraient en contact direct avec les neurones magnocellulaires du NPV.

D'autres travaux ont mis en évidence l'existence de relations anatomiques étroites entre les projections angiotensinergiques des noyaux de l'AV3V et les neurones vasopressinergiques du NPV et NSO hypothalamiques (Tanaka. 1989 ; Oldfield et Coll., 1991 ; Mc Kinley et Coll., 1992b ; Tanaka et Coll., 1997 ; Mc Kinley et Coll., 2004).

Concernant l'hématocrite et l'osmolalité plasmatique nos résultats rapportent leurs augmentations hautement significatives, ces indicateurs de l'homéostasie hydrominérale indiquent l'installation d'une déshydratation du milieu extracellulaire (Hypovolémie).

Brody et Johnson, (1980) ont noté une osmolarité plasmatique de 435 moilliosmoles/l trois jours après la lésion de l'AV3V incluant le NPM. Bealer et Coll en 1983 ont expliqué cette hyperosmolarité par une rétention chronique du sodium (hypernatrémie) qui fait suite à l'intense augmentation de son excrétion urinaire induite par la lésion.

Les rats lésés au niveau du NPM présentent une polyurie qui aurait entraîné une hypovolémie, comme l'indiquent nos résultats de l'osmolalité plasmatique et de l'hématocrite. Cette hypovolémie n'a pas entraînée une augmentation de la prise d'eau, ce qui nous laisse suggérer que la lésion du NPM aurait entraînée une perturbation dans le/les circuits responsables du comportement dipsique chez le rat.

Ainsi, les animaux lésés présenteraient une « ignorance » de leur état hydrique déficitaire et se comportent comme s'ils étaient dans un état d'équilibre normal ; ils sont donc dans l'incapacité de mettre en marche les mécanismes homéostatiques adéquats afin de compenser leur hypovolémie et rétablir leur équilibre hydrique.

Ces premiers résultats nous permettent de confirmer que le NPM est un noyau impliqué dans le circuit central responsable du comportement dipsique et la sécrétion de vasopressine, il serait le centre d'intégration des informations liées à l'état d'hydratation de l'organisme afin de les transmettre à un ensemble de structures centrales (hypothalamus latéral ; hypothalamus ventromédial ; système limbique) chargées de les analyser et de déclencher la sensation de soif et le comportement de prise d'eau.

Le poids corporel présente une diminution non significative après la lésion, mais celui-ci se rétablit progressivement pendant les 7 jours qui suivent cette dernière. Cette diminution du poids corporel serait liée à la baisse de la consommation de nourriture observée après la lésion.

Nos expérimentations de microinjections de l'Ang II au niveau du NPM ont entraîné une augmentation significative de la prise d'eau avec une moyenne de 10 à 15ml et un temps de latence de 5 minutes, elle se maintient pendant 10 à 15 minutes.

Nos résultats sont en accord avec ceux des autres chercheurs. Simpson et Coll., (1978) ont noté que l'injection de l'AngII dans l'AV3V chez le rat provoquait une augmentation significative de la prise d'eau, avec un temps de latence d'une minute, elle se maintient pendant 10 à 15 minutes puis commence à décliner à partir de 90 minutes. Fitzsimons. (1998) a noté aussi cette augmentation immédiate de la prise d'eau chez des rats hypovolémiques suite à l'administration intracrânienne de l'Ang II ou de la rénine. Cette augmentation de la prise d'eau est dose dépendante (Da Silva et Coll., 1995).

Nos résultats ainsi que ceux de la bibliographie confirment la présence de récepteurs angiotensinergiques au niveau du NPM, ces récepteurs sont impliqués dans le comportement de prise d'eau (Jones, 1984 ; Jones, 1986 a,b ; Tanaka et Coll., 1992a ; Da Silva et Coll., 1995).

Cette réponse de prise d'eau implique les récepteurs hypothalamiques AT₁, qui sont responsable aussi de la régulation de la pression sanguine, la libération de la vasopressine

ainsi que l'appétit pour le sel (Leibowitz et Coll., 1990; Wong et Coll., 1990 ; Tsutsumi et Saavedra, 1991 ; Blair-West et Coll., 1997 ; Averil et Diz, 2000).

En effet Allen et Coll., (1992) ; Siebert et Larick, (1992) ; Shanmugam et Coll., (1994), ont rapporté la prédominance des récepteurs AT₁ dans les aires centrales responsables de l'homéostasie hydrominérale et les fonctions neuroendocriniennes, notamment le NPM. Ces résultats furent confirmées par les études moléculaires au cours desquelles il fut retrouvé l'expression des ARNm de ces récepteurs au niveau de ces aires (Bunnemann et Coll., 1992 ; Lippoltd et Coll., 1993 ; Lenkei et Coll., 1998).

En ce qui concerne les microinjections de la noradrénaline dans le NPM, nos résultats n'ont pas montré de variation significative dans la prise d'eau.

Les résultats obtenus par d'autres chercheurs axés sur les effets des microinjections de la NA dans le NPM sur la prise d'eau sont contradictoires, plusieurs travaux ont rapporté son effet antidipsogénique (Fregly et Coll., 1984 a,b ; Ferrari et Coll., 1990 ; Leite et Coll., 1992 ; Da Silva et Coll., 1996), alors que d'autres études notent son effet dipsogénique (Klemfuss et Seiden, 1986 ; Wilkin et Coll., 1987 ; Cunningham et Johnson, 1991).

De nombreux travaux ont établi le lien entre la NA libérée au niveau du NPM et l'équilibre hydrominéral. Ainsi, utilisant la technique de micro-dialyse intracérébrale Tanaka et Coll., (1992a), puis Miyakubo et Coll., (2003), ont montré que l'hypovolémie provoquée par l'injection sous cutanée du polyéthylène glycol (PEG), augmente la libération de NA au niveau du NPM, alors que l'ingestion d'eau atténue cette libération. Ceci suggère que c'est l'activation de la projection noradrénergique vers le NPM, lors de la réduction du liquide extracellulaire, qui serait à l'origine de la sensation de la soif hypovolémique.

D'autres chercheurs ont rapporté un taux élevé de NA dans le NPM et l'aire préoptique, suite à une hypovolémie (Bellin et Coll., 1987 ; Bellin et Coll., 1988 ; Cunningham et Johnson, 1989 ; Tanaka et Coll., 1992b).

En expérimentant l'hémorragie sur des rats, Tanaka et Coll., (2003) ont rapporté que l'hypovolémie causée par la saignée active la projection noradrénergique ascendante du groupe cellulaire A₁, ce qui provoque l'augmentation de la libération de NA au niveau du

NPM. Ces afférences transmettent les informations des volorécepteurs et des barorécepteurs périphériques.

L'effet antidipsogénique de la NA noté dans nos résultats serait probablement dû à la présence de différents sous-types de récepteurs adrénergiques au niveau du NPM.

En utilisant l'enregistrement extracellulaire *in vivo* Tanaka et Coll. (1992b) ont montré que la stimulation électrique du groupe adrénergique A₁ induit une augmentation de l'excitabilité des neurones du NPM via l'activation des récepteurs adrénergiques du type α . De leur côté, Tanaka et Coll. (2003) ont suggéré la possibilité que les inputs noradrénergiques de A₁ vers les neurones du NPM impliquent uniquement les récepteurs de type α_1 .

Les études utilisant les techniques de patch-clamp ont révélé la prédominance des récepteurs de type α_2 au niveau du NPM, ces récepteurs induisent une hyperpolarisation membranaire et une faible présence des récepteurs de type α_1 qui provoquent une dépolarisation membranaire (Bay et Renaud, 1998), ceci est en accord avec le résultat de Do Vale et Coll.(1997) qui impliquent les récepteurs adrénergiques de type α_1 au niveau du NPM dans l'effet excitateur sur la prise d'eau, alors qu'ils attribuent un effet inhibiteur aux récepteurs de type α_2 et β .

Les études portant sur les injections des différents antagonistes et agonistes adrénergiques (voir annexes) appuient l'implication des récepteurs de type α et non de type β au niveau des neurones du NPM dans le comportement dipsique (Tanaka et Coll., 2002).

Dans notre étude l'injection de la NA stimulerait les 3 types de récepteurs adrénergiques dans le NPM ce qui peut expliquer la non variation de la prise d'eau. Elle peut être due aussi au rôle modulateur de ce neurotransmetteur sur la prise d'eau.

En ce qui concerne la sécrétion de vasopressine, c'est le récepteur adrénergique de sous type α_1 qui est responsable de son augmentation suite à l'injection i.c.v de la NA, les récepteurs α_2 et β ont par contre un effet inhibiteur (Harland et Coll., 1989 ; Daftary et Coll., 1998).

En somme, on peut dire qu'il existe toujours une incertitude sur le rôle des récepteurs adrénergiques centraux dans la prise d'eau. Certes, ces récepteurs sont présents dans les structures centrales impliquées dans la régulation hydrominérale, néanmoins il existe des contradictions quant au rôle de chaque sous-type de récepteur dans les circuits dipsogéniques.

En outre, plusieurs investigations rapportent l'interaction entre les systèmes angiotensinergique et catécholaminergique centraux au niveau de la lame ventrale terminale de l'AV3V pour le contrôle de la prise d'eau et la pression sanguine (Cunningham et Coll., 1989; Da Silva et Coll., 1995). Il a été démontré que l'injection de l'Ang II dans le NPM augmente la synthèse et le turnover de la NA hypothalamique (Alpers et Coll., 1982; Cunningham et Johnson, 1989 ; Cunningham et Coll., 1991). Cette augmentation est rapportée aussi par Qudri et Coll., (1991) ; Do vale et Coll., (1997) suite à l'injection i.c.v de l'Ang II dans l'hypothalamus et par Tanaka. (1989), après activation de l'OSF. Cette libération est atténuée par l'injection de la saralasin (antagoniste des récepteurs angiotensinergiques) au niveau du troisième ventricule (Tanaka.2002).

Les études électrophysiologiques rapportent que l'augmentation de l'activité dans la voie noradrénergique ascendante projetant vers le NPM en cas d'hypovolémie et/ou d'hypotension nécessite l'intégrité du système angiotensinergique dans la lame ventrale terminale de l'AV3V (Johnson et Edwards, 1991).

Il a été démontré par plusieurs chercheurs que la déplétion en catécholamines dans l'AV3V réduit les réponses de prise d'eau, les réponses pressives ainsi que la sécrétion de vasopressine induites par l'Ang II (Jones. 1988; Cunnigham et Johnson, 1989 ; Bastos et Coll., 1994). La destruction sélective des terminaisons adrénérgiques et noradrénérgiques par la 6-hydroxydopamine au niveau du NPM atténue les effets dipsique et pressif induits par l'Ang II (Bellin et Coll., 1988 ; Cunningham et Johnson, 1991), la réponse dipsique est atténuée aussi suite à un prétraitement avec la phentolamine (voir annexes) au niveau du NPM (Tanaka et Coll., 1997).

Il existerait un état d'équilibre entre les quantités d'Ang II et de NA dans les différentes parties du cerveau impliquées dans l'équilibre hydroninérale chez le chien et le rat (Lind et Gantan, 1990).

Cette interaction entre l'Ang II et la NA se ferait à l'extérieur du NPM par l'action de l'Ang II sur des récepteurs pré-synaptique lesquels modulent la libération de la NA par les terminaisons noradrénérgiques. La NA libérée va agir sur des récepteurs α_1 post-synaptiques pour induire la dépolarisation des neurones du NPM (Tanaka en 2002). Par contre, Kawano et Masuko, (1999) suggèrent que l'interaction entre les deux

neurotransmetteurs qui convergent séparément et directement vers le NPM, se ferait à l'intérieur de la cellule (Figure 22).

On peut supposer que l'Ang II centrale joue le rôle d'un neurotransmetteur qui interagit avec d'autres neurotransmetteurs, notamment la NA, en cas d'hypovolémie et/ou d'hypotension, afin d'augmenter les inputs noradrénergiques dans la région de l'AV3V et moduler l'action de l'Ang II sécrétée par l'OSF (Johnson et Coll., 1992 ; Richards et Coll., 1998 ; Tanaka et Coll., 2002 ; Tanaka et Coll., 2003 ; Miyakubo et Coll., 2003) (Figure 23).

En résumé, la complexité des connexions existantes au niveau des noyaux de l'AV3V, et notamment au niveau du NPM, rend difficile l'interprétation de nos résultats. Cependant, le fait que nous ayons collecté certaines données dans nos expérimentations prouve nettement que le NPM est un noyau clé dans l'homéostasie hydrominérale et le comportement de prise d'eau.

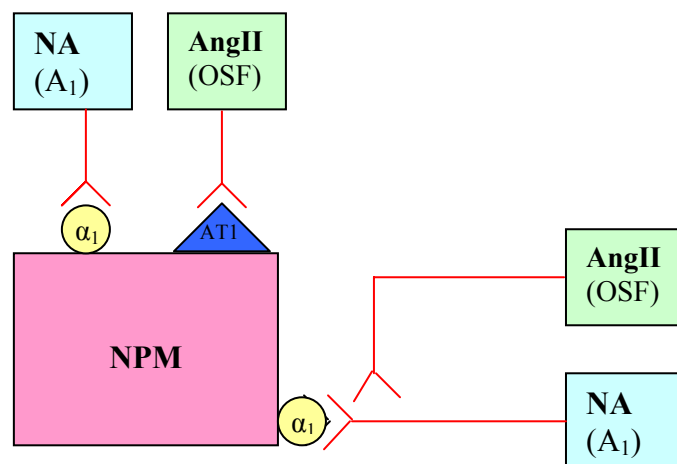


Figure 22 : Schéma représentant les modèles d'interaction entre l'AngII et la NA.

α_1 : récepteur adrénergique ; AT1 : récepteur angiotensinergique

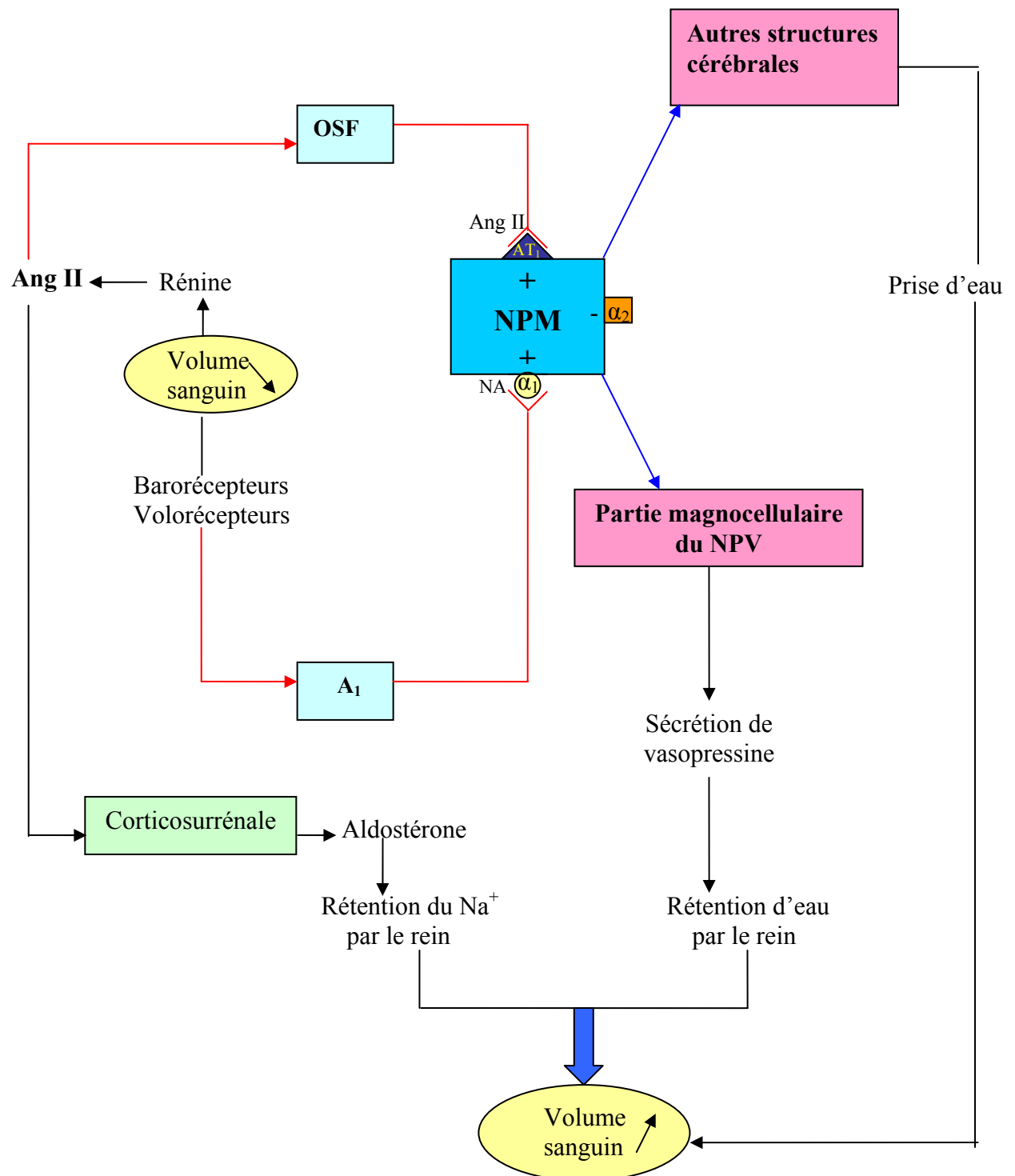


Figure 23 : Schéma récapitulatif montrant l'action de l'AngII et la NA au niveau du NPM afin d'induire les réponses de prises d'eau et de sécrétion de vasopressine suite à une hypovolémie.

NPM : noyau préoptique médian ; **NA** : noradrénaline ; **Ang II** : angiotensine II ; **NPV** : noyau paraventriculaire ; **A₁** : groupe cellulaire noradrénergique A₁.

CONCLUSION

Le but de notre travail est de mettre en évidence le rôle joué par le NPM dans la régulation hydrominérale et le comportement dipsique.

Nos résultats ont montré que le NPM joue un rôle essentiel dans le circuit central impliqué dans la prise d'eau et la sécrétion de la vasopressine.

Le NPM apparaît comme un site important pour l'intégration des afférences angiotensinergique et adrénérgiques issues des structures périphériques et centrales. Ces afférences sont chargées de la transmission des informations, liées à l'état d'hydratation de l'organisme, vers les structures limbiques, l'hypothalamus et l'aire préoptique médiane.

Le NPM contient des récepteurs sensibles à l'Ang II, transmetteur principal dans les boucles de rétrocontrôle intervenant dans la régulation hydrominérale et la prise d'eau.

L'Ang II interagit avec d'autres neurotransmetteurs, notamment la NA, afin de stimuler le NPM pour induire le comportement dipsique et la sécrétion de VP, en cas d'hypovolémie et/ou d'hypotension,

L'action dipsique de la NA dépendrait du type de récepteur adrénérgique stimulé, le récepteur α_1 serait responsable de cette action.

La NA interviendrait probablement pour moduler l'action de l'Ang II au niveau du circuit central impliqué dans le comportement dipsique .

Ce travail n'est pas une fin en soi mais nécessite des investigations plus poussées qui porteront notamment sur :

- La localisation exacte des récepteurs angiotensinergiques de type AT_1 agissant au niveau du NPM.
- La recherche des sous-types de récepteurs noradrénérgiques agissant au niveau du NPM.
- La détermination de l'organisation synaptique au niveau du NPM et les relations existantes entre l'Ang II et la NA.
- La détermination des voies nerveuses efférentes issues du NPM et de leur aboutissement au niveau des autres structures nerveuses impliquées dans le circuit central responsable de la sensation de soif et du comportement dipsique.
- Le dosage de la vasopressine afin de confirmer la diminution de sa sécrétion suite à la lésion du NPM.
- Détruire uniquement les corps cellulaires du NPM (lésion chimique) et évaluer les effets sur la prise d'eau et la sécrétion de VP.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- AHLQUIST R.P. 1948. Study of the adrenotropic receptors. *Am.J.Physiol.*, **153**:586-600.
- AICHER S.A., SHARMA S. and PICKEL V.M. 1998. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors are present in vagal afferents and their dendritic targets in the nucleus tractus solitarius (NTS). *Neuroscience.*, **91**:119-132.
- ALLEN A.M., PAXINOS G., SONG K.F., and MENDELSON F.A.O. 1992. Localisation of angiotensin receptors binding sites in the rat brain. In BJOKLUND A., HOKFELT T., KUHAR M.J. (Eds). *Handbook of chemical neuroanatomy.*, **11**: 1-37.
- ALPERS R.H., STEEL M.R., CANONG W.F. 1982. Angiotensin II increase catecholamine synthesis in select hypothalamic nuclei. *Soc.Neurosci.Abstr.*, **8**: 421.
- ANDERSEN J.L., ANDESEN L.J., THRASHER T.N., KEIL L.C., and RAMSAY D.J. 1978. Left heart and arterial baroreceptors interaction control of plasma vasopressin, renin, and cortisol, in awake dogs. *Am.J.Physiol.*, **266** : R979-R888.
- ANTUNES-RODRIGUES J., MC CANN S. M., ROGERS L. C., and SAMSON W. K. 1985. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin-induced water intake in the conscious unrestrained rat. *Proc. Natl. Acad. Sci., (USA)* **82**: 8720-8723.
- APPELGREN B.H., TRASHER T.N., KEIL L.C., RAMSAY D.J. 1991. Mechanism of drinking induced inhibition of vasopressin secretion in dehydrated dogs. *Am. J. Physiol.*, **261**: R1226.
- ATKINSON J., KAESERMANN HP., LAMBLET J., PETERS J., HARFELI L. 1979. The role of circulating renin in drinking in response to isoprenaline. *J.Physiol.*, **291**: 61.
- AVERIL D.B and DIZ D.I. 2000. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow. *Brain Res Bull.*, **51**: 119-28.
- BAERTSCHI A.J. and PENCE R.A. 1995. Gut-brain signaling of water absorption inhibits vasopressin in rats. *Am. J.Physiol.*, **268**: R236-R238.
- BAY D., and RENAUD L.P. 1998. Median preoptic nucleus neurons : an in vitro patch-clamp analysis of their intrinsic properties and noradrenergic receptors in the rat. *Neuroscience.*, **83**: 905-916.
- BASTOS R., SAAD W.A., MENANI J.V., RENZI A., SILVEIRA J.E.N., CAMARGO L.A.A. 1994. Role of adrenergic pathways of the medial preoptic area in ANGII-induced water intake and renal excretion in rats. *Brain Res.*, **636**: 81-86.
- BEALER S.L., HAYWOOD J.R., GRUBER K.A., BUCKLEY V.M., FIND G.D., BRODY M.J and JOHNSON A.K. 1983. Preoptic-hypothalamic periventricular lesions reduce natriuresis volume expansion. *Am.J.Physiol.*, **244**: R51-R57.
- BEALER S.L. 2000. Anteroventral third ventricle tissue contributes to cardiac baroreflex responses. *Clin. Exp. Pharmacol.Physiol.*, **27** (5-6): 460-464.
- BELLIN S.I., BHATNAGAR R.K., and JOHNSON A.K. 1987. Periventricular noradrenergic systems are critical for angiotensin-induced drinking and blood pressure responses. *Brain Res.*, **403**: 105-112.

- BELLIN S. I., LANDAS S.K., and JOHNSON A.K. 1988. Localised injections of hydroxydopamine into lamina terminalis-associated structures: effects on experimentally induced drinking and blood pressure responses. *Brain Res.*, **403**: 105-12.
- BHAT G.J., THEKKUMKARA T.J., THOMAS W.G., CONRAD K.M., BAKER K.M. 1994. Angiotensin II stimulate sis- inducing factor-like DNA binding activity . Evidence that the AT_{1A} receptor activates transcription factor-STAT91 and/or a related protein. *J.Biol.Chem.*, **269** : 31443-31449.
- BICKERTON R.K., and BUCKLEY J.P. 1961. Evidence for a central mechanism in angiotensin-induced hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **106**: 834-836,
- BISHOP V.S., THAMES M.D., and SCHMID P.G. 1984. Effect of bilateral vagal cord block on vasopressin in conscious dogs. *Am.J.Physiol.*, **246**: R566-R569.
- BLACKBURN R.E. and LENG G. 1980. Oxyocin release in response to osmotic stimulator following lesions of antero-ventral third ventricular (AV3V) region. *Am.J. Physiol.*
- BLAIR-WEST J. R., DENTON D.A., MC KINLEY M.J., and WEISINGER R.S. 1997. Central infusion of the AT₁ receptor antagonist losartan inhibits thirst but not sodium appetite in cattle. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* , **272** (41): R1940-R1945.
- BOTTARI S. P., DE GASPARO M., STEKELINGS U.M., and LEVENS N.R. 1993. Angiotensin II receptor subtypes: characterization, signalling mechanisms, and physiological implications. *Front. Neuroendocrinol.*, **14**: 123-171.
- BOURQUE C.W., Oliet S.H., and Richard D. 1994. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol.* , **15**: 231–274.
- BRODY M.J and JOHNSON A.K. 1980. Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation, and hypertension: in L.MARTINI and W.F.WANONG (Eds), *Frontiers in Neuroendocrinology* ., Vol.6.Raven New York , 249-292,
- BRODY M.J., VARNER K.J., VASQUEZ E.C. and LEWIS S.J. 1991. Central nervous system and the pathogenesis of hypertension sites and mechanisms. *Hypertension.*, **18**: 7-12.
- BROPHY P. D., and LEVITT R.A. 1974. Dose-response analysis of angiotensin- and renin-induced drinking in the cat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2**: 509-514.
- BROWN A.M. 1980. Receptors under pressure . An update on baroreceptors . *Cir. Res.*, **46**:1.
- BUGGY J., and BEALER S.L. 1987. Physiological regulation by the AV3V region. In: *Circumventricular Organs and Body Fluids*, edited by P. M. Gross. Boca Raton, FL: CRC, vol.1: 171-190.
- BUNNEMANN B., IWAI N., METZGER R., INAGAMI T., and GANTEN D. 1992. The distribution of angiotensin II AT₁ receptor subtype mRNA in the rat brain . *Neurosci.Lett.*, **142**: 155-158.
- CHAN J.Y.H., PAN S., and CHAN S.H.H. 1991. Participation of noradrenergic neurotransmission in angiotensin III- induced dipsogenic behavior in the rat. *Life Sciences.*, **48**: 1293-1301.

- CHAN R.K.W., PETO C.A. and SAWCHENKO P.E. 1995. A₁ Catecholamine Cell Group: Fine Structure and Synaptic Input From the Nucleus of the Solitary Tract. *The Journal of Comp. Neurol.*, **351**:62-80.
- CHEN J., LIN R., HU Z-W., HOFFMAN B.B. 1999. Alpha 1-Adrenergic receptor activation of c-fos expression in transfected Rat-1 fibroblaste: role of Ca⁺⁺. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **289** : 1376.
- CONTRERAS R. J., and STETSON P.W. 1981. Changes in salt intake after lesions of the area postrema and the nucleus of the solitary tract in rats. *Brain Res.*, **211**: 355-366.
- COTECCHIA S., SCHEER A., DIVIANI D., FANELLI F., and De BENEDETTI P.G. 1998. Molecular mechanisms involved in the activation and regulation of the α 1-adrenergic receptor subtypes. *J. Farmacol.*, **53**: 273-277.
- CUNNINGHAM J. T., and JOHNSON A.K. 1989. Decreased norepinephrine in the ventral terminalis region is associated with angiotensin II drinking response deficits following local 6-hydroxydopamine injections. *Brain Res.*, **480**: 54-71.
- CUNNINGHAM J.T. and JOHNSON A.K. 1991. The effects of central norepinephrine infusions on drinking behavior induced by angiotensin after 6-hydroxydopamine injections. *Brain Res.*, **558**: 112-116.
- CUNNINGHAM J.T., SULIVAN M.J., EDWARDS G.L., FARIMPOUR R., BELTZ T.G., JOHNSON A.K. 1991. Dissociation of experimenttally induced drinking behavior by ibotenate injection into the median preoptic nucleus. *Brain Res.*, **554**: 153-158.
- DAFTARY S.S., BOUDABA C., SZABO K., and TASKER J.G. 1998. Noradrenergic excitation of magnocellular neurons in the rat hypothalamic paraventricular nucleus via intranuclear glutamatergic circuits. *J. Neurosc.*, **18** (24): 10619-10628.
- DAMPNEY R.A.L., COLEMAN M.J., FONTES M.A.P., HIROOKA Y., HORIUCHI J., LI W.Y., POLSON J.W., POTTS P.D., and TAGAWA T. 2002. Central mechanisms underlying chort-and long-terme rgulation of the cardiovascular system. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.*, **29**: 261-268.
- DA SILVA R.K.P., MENNANI J.V., SAAD W.A., RENZI A., SILVEIRA J.E.N., LUIZ A.C., CAMARGO L.A.A. 1996. Role of the α 1 and α 2 and β -adrenoreceptors of the median preoptic area on the water, renal excretion, and arterial pressure induced by ANGII. *Brain Res.*, **717**: 38-43.
- DA SILVA R.K.P., SAAD W.A., RENZI A., MENANI J.V., CAMARGO L.A.A. 1995. Effect of lateral hypothalamus lesion on the water and salt intake , and sodium and urine excretion induced by activation of the median preoptic nucleus in conscious rats. *J.Auton.Neur.Syst.*, **53**: 195-204.

- DAY T.A. and SIBBALD J.R. 1989. A₁ cell group mediates solitary nucleus excitation of supraoptic vasopressin cells. *Am. J. Physiol.*, **257** :1020-1026.
- DE BOLD A.J., BORENSTEIN H.B., VERESS A.T., AND SONNENBERG H. 1981. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, **28**: 89-94.
- DE GASPARO M., CATT K.J., INAGAMI T., WRIGHT J.W. , and UNGER T.H. 2000. International union of pharmacology . XXIII.The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev.*, **52**: 415-472.
- DE LUCA L.A., GALAVERNA O., SCHULKIN J., YAO S-Z. and EPSTEIN A.N. 1992. The anteroventral wall of the third ventricle and the angiotensinergic component of need-induced sodium jntake in the rat. *BrainRes. Bull.*, **28**: 73-87 .
- DELLMANN H.-D. 1985. Fine structural organisation of the subfornical organ. A concise review. *Brain Res. Bull.*, **15**: 71-78.
- DE VARIES G.J., BUIJS R.M., VAN LEEVEN F.W., CAFFE A.R., AND SWAAB D.F. 1985. The vasopressinergic innervation of the brain in normal and castrated rats. *J. Comp. Neurol.*, **233**: 236-254.
- DIBONA G.F. 2000. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **279**: F1517–F1524.
- DOSTAL D.E. and BAKER K.M. 1992. AngiotensinII stimulation of left ventricular hypertrophy in adult rat heart: mediation by the AT1 receptors.*Am.J. Hypertens.*, **5**:276-280.
- DO VALE C.F., CAMARGO G.M., SAAD W.A., MENANI J.V., RENZI A., LUIZ A.C., CAMARGO L.A. 1997. Effect of ibotenate lesions of the ventromedial hypothalamus on the water and salt intake undiced by activation of the median preoptic nucleus in sodium-depleted rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **10**; **66**(1-2): 19-25.
- EDWARDS G. L., and RITTER R.C. 1982. Area postrema lesions increase drinking to angiotensin and extracellular dehydration. *Physiol. Behav.*, **29**: 943-947.
- ENG R. and MISELIS R.R. 1981. Polydipsia and abolition of angiotensin-induced drinking after transection of subfornical organ efferent projections in the rat.*Brain Res.*, **305**: 361-364.
- EPSTEIN A. N., FITZSIMONS J.T. , and ROLLS B.J. 1970. Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat. *J. Physiol.*, (London) **210**: 457-474.
- EVERED M.D., ROBINSON M.M., and RICHARDSON M.A. 1990. Captopril given intracerebroventricularly, subcutaneously or by gavage inhibits angiotensin-converting enzyme activity in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, **68**: 443-449.
- EVERED M. D., and FITZSIMONS J.T. 1981. Drinking and changes in blood pressure in response to precursors, fragments and analogues of angiotensin II in the pigeon *Columba livia*. *J. Physiol.*, (Lond) **310**: 353-366.
- FELIX D., IMBODEN H., SCHELLING P., and HARDING J.W.1988. Electrophysiological assessment of central angiotensin function. In: *Angiotensin and Blood Pressure Regulation*, edited by J. W. Harding, J. W. Wright, R. C. Speth, and C. D. Barnes. San Diego, CA: Academic, press: 165-208.

- FERRARI A.C., CAMARGO L.A.A., SAAD W.A., RENZI A., DE LUCA L.A., and MENANI J.V. 1990. Clonidine and phenylphrine injected into the lateral hypothalamus inhibits water intake in rats. *Brain Res.*, **522** : 125-130.
- FERRARI A.C., CAMARGO L.A.A., SAAD W.A., RENZI A., DE LUCA L.A., and MENANI J.V. 1991. Role of the alpha1-and alpha2-adrenoreceptors of the lateral hypothalamus un the dipsogenic reponse to central angiotensinII in rats. *Brain Res.*, **560** : 291-296.
- FITTS D. A. and MASSON D.B. 1990. Preoptic angiotensin and salt appetite. *Behav. Neurosci.*, **104**: 643-650.
- FITTS D.A. , TJEKES D.S., and BRIGHT R.O. 1990. Salt appetite and lesions of the ventral part of the median preoptic nucleus . *Behav. Neurosci.*, **14**: 818-827.
- FITZSIMONS J. T. 1961. The effects of slow infusions of hypertonic solutions on drinking and drinking thresholds in rats. *J. Physiol.,(Lond)*. **167**: 344.
- FITZSIMONS, J. T. 1969. The role of a renal thirst factor in drinking induced by extracellular stimuli. *J. Physiol., (Lond)* **201**: 349-368.
- FITZSIMONS J.T. 1998. Angiotensin , thirst, and sodium appetite. *Physiol. Rev.*,**78**: 583-686.
- FITZSIMONS J. T. and KAUFMAN S. 1977. Cellular and extracellular dehydration, and angiotensin as stimuli to drinking in the common iguana *Iguana iguana*. *J. Physiol., (Lond)* **265**: 443-463.
- FITZSIMONS J. T. and KUCHARCZYK J. 1978. Drinking and haemodynamic changes induced in the dog by intracranial injection of components of the renin-angiotensin system. *J. Physiol., (Lond)* **276**: 419-434.
- FLEEGAL M.A., and SUMNERS C. 2003. Drinking behavior elicited by central injection of angiotensin II: roles for protein kinase C and Ca²⁺ /calmodulin-dependent protrin kinase II. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **285**: R632-R640.
- FLIERS E., De VARIES G.J., and SWAAB D.F. 1985. Changes with aging in the vasopressin and oxytocin innervation of the rat brain. *Brain Res.*, **348**: 1-8.
- FREGLY M.J., ROWLAND N.E., and GREENLEAF J.E. 1984a. Clonidine antagonism of angiotensin-related drinking: a central site of action?. *Brain Res.*, **298**:321-327.
- FREGLY M.J., ROWLAND N.E., and GREENLEAF J.E. 1984b. A role for presynaptic alpha 2-adrenoreceptors in angiotensinII-induced drinking in rats. *Brain Res. Bull.*,**12**: 393-398.
- GARDINER T.W. and STRICKER E.M. 1985. Impaired drinking responses of rats with lesions of nucleus medianus: circadian dependance. *Am.J. Physiol.*, **248**: R224-R230.
- GARDINER T.W., VERBALIS J.G., and STRICKER E.M. 1985. Impaired secretion of vasopressine and oxytocin in rats after lesions of the nucleus medianus. *Am. J. Physiol.*, **249**: R681-R685.

- GIEROBA Z.J., SHAPOVAL L.N. and BLESSING W.W. 1994. Inhibition of the A₁ area prevents hemorrhage-induced secretion of vasopressin in rats. *Brain Res.*, **657**:330-332.
- GOODFRIEND T.L., ELIOTT M.E., and CATT K.J. 1996. Angiotensin receptors and their antagonists . *Drug . Therapy.* Wood A.J.J. Editor. **334** (25): 1649-1654.
- GORDON F.J. 1995. Excitatory amino acid receptors in central cardiovascular regulation. *Clin. Exp.Hypertens.*, **17**: 81-90.
- GROSS P. M. 1985. The subfornical organ as a model of neurohumoral integration. *Brain Res. Bull.*, **15**: 65-70.
- GROSSMAN S.P. 1962. Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms. *Am. J. Physiol.*, **202**: 872-882.
- GUTKOWSKA J., ANTUNES-RODRIGUES J., and MCCANN S.M. 1997. Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. *Physiol Rev.*, **77**: 465–515.
- GUTMAN M.B., JONES D.L., and CIRIELLO J. 1988. Effect of paraventricular nucleus lesions on drinking and pressor responses to ANG II. *Am.J.Physiol.*, **225**: R882-R887.
- GUTMAN M.B., JONES D.L., and CIRIELLO J. 1989. Contribution of nucleus medialis to the drinking and pressure responses to angiotensin II acting at the subfornical organ. *Brain Res.*, **488**: 49-56.
- HARDING J.W., WRIGHT J.W., SPETH R.C., and BARNES C.D. 1988. Angiotensin and blood pressure regulation. San Diego, CA, Academic.
- HARLAND D., GARDINER S.M., and BENNETT T.1989. Paraventricular nucleus injections of noradrenaline-cardiovascular effects in conscious Long-Evans and Brattleboro rats. *Brain Res.*, **496**: 14-24.
- HARTLE D.K. and BRODY M.J. 1984. The angiotensinII pressor system of the rat forebrain. *Circ.Res.*, **54**:355-366.
- HERBERT J. 1996. Studying the central actions of angiotensin using the expression of immediate-early genes: expectations and limitations. *Regul. Pept.*, **66**: 13-18.
- HERBERT J., FORSLING M.L., HOWES S.R., STACEY P.M., and SHIERS H.M. 1992. Regional expression of c-fos antigen in the basal forebrain following intraventricular infusions of angiotensin and its modulation by drinking either water or saline. *Neuroscience.*, **51**: 867-882.
- HOCHSTENBACH S.L and CIRIELLO J.1996. Effect of lesions of forebrain circumventricular organs on c-fos expression in the CNS to plasma hypernatremia. *Brain Res.*, **713**: 17–28.
- HONDA K.H., NEGERO R.E., DYBALL J., HUGUSHI T., and TAKANO S. 1990. The osmoreceptor complex in the rat : Evidence of interaction between the supraoptic and diencephalic nuclei. *J.Physiol.*, (London) **431** : 225-242.

- INAGAMI T. and HARRIS R.C.1993. Molecular insights into angiotensin II receptor subtypes. *News Physiol. Sci.*, **8**: 215-218.
- IWAI N. and INAGAMI T. 1992. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor. *FEBS Lett.*, **298**: 257-260.
- JOHNSON A.K. 1985a. The periventricular anteroventral third ventricle (AV3V): its relationship with the subfornical organ and neural system involved in maintaining body fluid homeostasis. *Brain Res. Bull.*, **15**:595-601.
- JOHNSON A.K. 1985b. Role of the periventricular tissus surrounding the anteroventral third ventricle (AV3V) in the regulation of body fluid homeostasis. In: Schrier R.W, editor. *Vasopressin*. New York: Raven. **32**: 319.
- JOHNSON A.K., CUNNINGHAM J.T., and THUNHORST R.L. 1996. Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **23**: 183-191.
- JOHNSON A.K. and EDWARDS G.L. 1991. Central projections of osmotic and hypovolemic signals in homeostatic thirst. In: *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, edited by D. J. Ramsay and D. A. Booth. London: Springer-Verlag, p. 149-175.
- JOHNSON A.K., MANN J.F.E., RASCHER W., JOHNSON J.K., and GANTEN D. 1981. Plasma angiotensin II concentrations and experimentally induced thirst. *Am. J. Physiol.*, **240** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 9): R229-R234.
- JOHNSON A.K. and THUNHORST R.L.1997. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Front. Neuroendocrinol.*, **18**: 292-353.
- JOHNSON A.K. and WILKIN L.D. 1987. The lamina terminalis. In: *Circumventricular Organs and Body Fluids*, edited by P. M. Gross. Boca Raton, FL: CRC..vol. 3, p. 125-141.
- JOHNSON A.K., Zardetto-Smith A.M., EDWARDS G.L.1992. Integrative mechanisms and the maintenance of cardiovascular and body fluid homeostasis : the central processing of sensory input derived from the circumventricular organ of the lamina terminalis. In: Ermisch A.,Landgraf R, Ruhle H-J, editors. *Circumventricular organ and brain fluid environment* . *Prog Brain. Res.*,**191**: 381.
- JOLKKONEN J., TUOMISTO L., Van WIMERSMA GREIDANUS Tj.B ., LAARZ E., and RIKKINEN P. 1987. Vasopressin levels in the cerebrospinal fluid in rats of different age and sex. *Neuroendocrinol.*, **44**: 136-167.
- JONES D.L. 1984. Injections of phentolamine into the anterior hypothalamic- preoptic area of rats block both pressor and drinking responses produced by central administration of angiotensin II. *Brain Res. Bull.*, **13** : 127-133.

- JONES D.L. 1986a. Cardiovascular and drinking responses elicited by central administration of angiotensin II : differential effect of GABA injected into the ventral tegmental area spiperone injected into the nucleus accumbens. *Brain Res. Bull.*, **13** :127-133.
- JONES D.L. 1986b. Central integration of cardiovascular and drinking responses elicited by central administration of angiotensin II : divergence of regulation by the ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Can J. Physiol.Pharmacol.*, **64** :101-1016.
- JONES D.L. 1988. Hypothalamic alpha-adrenergic blokade modifies drinking and blood pressure responses to central angiotensin II in conscious rats. *Can.J.Physiol. Pharmacol.*, **66**: 1270-1277.
- KAKAR S.S., RIEL K.K., and NEIL J.D. 1992. Differential expression of angiotensin II receptor subtype mRNAs (AT-1A and AT-1B) in the brain. *Biochem. Biophys.Res. Commun.*, **185**: 688-692.
- KAWANO H. and MUSUKO S. 1993. Synaptic inputs of neuropeptide Y- immunoreactive noradrenergic nerve terminalis to neurons in the nucleus preoptic medianus with project to the paraventricular nucleus of the hyphothalamus of the rat: a combined immunohistochemical and retrograde tracing method. *Brain Res.*, **600**: 74-80.
- KAWANO H. and MASUKO S. 1999. Synaptic contacts between nerve terminals originating from the ventrolateral medullary catecholaminergic area and median preoptic neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus. *Brain Res.*, **817**:110-116.
- KEETON T. K. and CABBELL W.B. 1980. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol. Rev.*, **32**: 81-227.
- KLEEMAN C.R. 1989. Body fluid compartments. In : Massry S., Glascock R, eds. *Textbook of nephrology*, 2nd ed. BALTIMORE, MD: WILLIAMS and WILKINS. 211-241.
- KLEMMFUSS H. and SEIDEN L.S. 1986. Hypothalamic catecholamine metabolism is increased by acute water imbalance. *Pharmacol. Biochm. Behav.*, **24**: 229-235.
- KOBAYASHI A., and ADASHI A. 1996. Effects of portal infusion of hypotonic and hypertonic solutions on neural activity in the dorsal motor nucleus of the vagus. *Brain Res.*, **706**: 21-29.
- KONISHI H., KURODA S., INADA Y., and FUSIJAVA Y. 1994. Novel subtype of human angiotensin II type 1 receptor: cDNA cloning and expression. *Biochem.Biophys.Res. Commun.*, **199**: 467-474.
- KUMADA M., TERUI N., and KUWAKI T. 1990. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms. *Prog. Neurobiol.*, **35**: 331-361.
- LANG E . and HOLTMAN W.1974. Changes in hemodynamics under the effects of tow beta sympatholytics of various pharmacodinalic principle.*Arzneimittel Forschung* **24** (9): 1330-1335.
- LEEB-LUNDBERG L.M.F., COTECCHIA S., LOMASNEY J.W., DE BERNADIS J.F., LEFKOWITZ R.J., CARON M.G. 1985. Pharbol esters promote α 1-adrenergic receptor phosphorylation and receptor uncoupling from inositol phospholipid metabolism. *Proc.Natl. Acad. Sci., (USA)*. **82**:/ 5651.

- LEENEN F.H. and STRICKER E.M. 1974. Plasma renin activity and thirst following hypovolemia or caval ligation in rat. *Am. J. Physiol.*, **226**: 1238.
- LEIBOWITZ S.F., EIDELMAN D., SUH J.S, DIAZ S., and Sladek C.D. 1990. Mapping study of noradrenergic stimulation of vasopressin release. *Exp. Neurol.*, **110**: 298–305.
- LEITE D.F., CAMARGO L.A.A., SAAD W.A., RENZI A., FOGLIA S., DE LUCA Jr L.A., and MENANI J.V. 1992. Role of adrenergic and cholinergic pathways of the medial septal area in the control of water intake and renal excretion in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **26**: 203-210.
- LENG G., MASON W.T., and DYER R.G.1982. The supraoptic nucleus as an osmoreceptor. *Neuroendocrinology.*, **34**: 75-82.
- LENKEI Z., CORVOL P., and CORTES C.L.1995. The angiotensin receptor subtype AT_{1A} predominate in rat forebrain areas invilved in blood pressure , body fluid homeistasis and neuroendocrine control. *Molecular. Brain Res.*, **30**: 53-60.
- LENKEI Z., PALKOVITS M., CORVOL P., and LLORENS-CORTES C.1997. Expression of angiotensin type-1(AT₁) and type-2 (AT₂) receptor mRNAs in the adult rat brain: a functional neuroanatomical review. *Front Neuroendocrinol.*, **18**: 383–439.
- LENKEI Z., PALKOVITS M., CORVOL P., and LIORENS –CORTES C. 1998. Distribution of angiotensin type-1 receptor messenger RNA expression in the adult rat brain. *Neuroscience.*, **82**: 829-841.
- LIGHTMAN S.L., and YOUNG W.S.III.1987. Vasopressin, oxytocin, dynorphin, enkephalin and corticotrophin-releasing factor mRNA stimulation in the rat. *J. Physiol.*, **394**: 23–39.
- LIND R. W. and GANTEN D.1990 .Angiotensin. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy: Neuropeptides in the CNS*, edited by A. Björklund, T. Hökfelt and M. J. Kuhar. Amsterdam: Elsevier., vol. 9, pt. 2, p. 165-286.
- LIND R. W. and JOHNSON A.K. 1982. Subfornical organ-median preoptic connections and drinking and pressor responses to angiotensin II. *J. Neurosci.*, **2**: 1043-1051.
- LIND R. W. and JOHNSON A.K. 1983. A further characterization of the effects of AV3V lesions on ingestive behavior. *Am. J. Physiol.*, **245** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 14): R83-R90.
- LIND R.W., SWANSON L.W., GANTEN D. 1984. Angiotensin II immunoreactivity in the nrural afferents and efferents of the subfornical organ of the rat.*Brain Res.*, **321**: 209-215.
- LIPPOLDT A., BUNNEMAN B., IWAI N., INAGAMI T., FUXE K., and GANTEN D. 1993. Cellular localisation of angiotensin type1 receptor and angiotensin mRNAs in the subfornical organ of the rat brain.*Neurosci.Lett.*, **150**: 153-158.
- LI Z., IWAI M., WU L., SHIUCHI T., JINNO T., GUI T-X. and HORIUCHI M. 2003.Role of AT₂ receptor in the brain in regulation of blood pressure and water intake.*Am.J.Physiol. Heart.Circ.Physiol.*, **284**:116-121.
- LOLAIT S.J., O'CARROLL A.M., and BROWNSTEIN M.J. 1995.Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann NY .Acad. Sci.*, **771**: 273–292.

- MANANGIAPANE M.L., THRASHER T.N., KEIL L.C., SIMPSON J.B., and GANONG W.F. 1983. Deficits in drinking and vasopressin secretion after lesions of nucleus medianus. *Neuroendocrinology*, **37**: 73-77.
- MARRERO M.B., SCHIEFFER B., PAXTON W.G., HEERDT L., BERK B.C., DELAFONTAINE P., Bernstein K.E. 1995. Direct stimulation of jac/STAT pathway by the angiotensin II AT₁ receptor. *Nature*, **375**: 247-250.
- MARUMO F., and SARUTA T. 1994. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are regulated by vasopressin V₂ receptor in rat kidney. *J. Clin. Invest.*, **94**: 1778–1783.
- MASSI M., DE CARO G, EPSTEIN A.N., and MAZZARELLA L. 1986. Sensitivity to dipsogenic peptides of pigeons bearing lesions directed to the subfornical organ (SFO) In: *The Physiology of Thirst and Sodium Appetite.*, edited by G. de Caro, A. N. Epstein, and M. Massi. (New York): Plenum , p. 251-256.
- MATSUMURA Y., UCHIDA S., RAI T., SASAKI S., and MARUMO F. 1997. Transcriptional regulation of aquaporin-2 water channel gene by cAMP. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **8**: 861–867.
- MC ALLEN R.M., PENNINGTON G.L., and Mc KINLEY M.J. 1990. Osmoresponsive units in sheep median preoptic nucleus. *Am.J. Physiol.*, **583**: 600.
- MC KINLEY M.J., ALLEN A.M., Burns P., COLVILL L.M, and OLDFIELD B.J. 1998. Interaction of circulating hormones with the brain: the roles of the subfornical organ and the organum vasculosum of the lamina terminalis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **25**: 61–67.
- MC KINLEY M.J., ALLEN A.M., CHAI S.Y., HARDS D.K., MENDELSON F.A.O., and OLDFIELD B.J. 1989. The lamina terminalis and its neural connections and neural circuitry involved in angiotensin actions and fluid and electrolytic homeostasis. *Acta Physiol. Scand.*, **136**: 113-118.
- MC KINLEY M.J., BADOER E, and OLDFIELD B.J. 1992a. Intravenous angiotensin II induces Fos-immunoreactivity in circumventricular organs of the lamina terminalis. *Brain Res.*, **594**: 295-300.
- MC KINLEY M.J., BICKNELL R.J., HARDS D., MC ALLEN R.M, VIVAS L., WEISINGER R.S., and OLDFIELD B.J. 1992b. Efferent neural pathways of the lamina terminalis subserving osmoregulation. *Prog. Brain Res.*, **91**: 395 – 402.
- MC KINLEY M.J., CONGIU M., DENTON D.A., PARK R.G., PENSCHOW J., SIMPSON J.B., TARJAN E., WEISINGER R.G and WRIGH R.D. 1984. The anterior wall of the third cerebral ventricle and homeostasis , responses to dehydration. *J. Physiol.*, **79**: 421-427.
- MC KINLEY M. J., DENTON D.A., PARK R.G., TARJAN E, WEISINGER R.S., and WRIGHT R.D. 1983. Circumventricular organs and water intake: a comparative view (Abstract). *Proc. Int. Union Physiol. Sci.*, **15**: 117.

- MC KINLEY M. J., DENTON D. A., LEVENTER M., MISELIS R. R., PARK R. G., TARJAN E., SIMPSON J. B., and Weisinger R. S. 1986. The Physiology of Thirst and Sodium Appetite. (New York): Plenum. P.321.
- MC KINLEY MJ, MATHAI ML, MCALLEN RM, MCCLEAR RC, MISELIS RR, PENNINGTON GL, VIVAS L, WADE JD, OLDFIELD BJ. 2004. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol.*, **16** (4): 340-7.
- MC KINLEY M J., PENNINGTON G.L., and OLDFIELD B.J. 1996. Anteroventral wall of the third ventricle and dorsal lamina terminalis : headquarters for control of body fluid homeostasis?. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **23** (4): 271-81.
- MEDINA L.C., VASQUEZ-PRADO J., TORRES-PADILLA M.E., MENDOZA-MENDOZA A., CRUZ-MUNOZ M.E., GARCIA-SAINNZ J.A.1998.Crosstalk: phosphorylation of α_{1b} adrenoreceptors induced through activation of bradykinin B2 receptors. *FFBS. Lett.*, **422**:141-145.
- MENDELSON F.A., QUIRION R., SAAVEDRA J.M., AGUILERA G., and CATT K.J. 1984. Autoradiographic localization of angiotensin II receptors in rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci (USA).*, **81**: 1575–1579.
- MIAKUBO H., YAMAMOTO K., HATAKENAKA S., YASUSHI H., and TANAKA J. 2003. Drinking decreases the noradrenaline release in the median preoptic area caused by hypervolemia in the rat. *Behav. Brain. Res.*, **145**: 1-5.
- MISELIS R. R., SHAPIRO R.E. and HYDE T.M. 1987. The area postrema. In: *Circumventricular Organs and Body Fluids.*, edited by P. M. Gross. Boca Raton, FL: CRC, vol. 2, p. 185-207.
- MIYAWAKI T.,SUZUKI S.,MINSON J.,ARNOLDA L.,CHALMERS J.,LIEWELLYN-SMITH I.J. and PILOWSKY P.1997.Role of AMPA/Kainate receptors in transmission of the sympathetic baroreflex in rat CVLM .*Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.*, **272**:800-812.
- NAKAMURA M., KATSUURA G., NAKAO K., and IMURA H. 1985. Antidipsogenic action of-human atrial natriuretic polypeptide administered intracerebroventricularly in rats. *Neurosci. Lett.*, **58**: 1-6.
- NICOLAIDIS S. 1987. Physiologie de la soif. *Encycl. Med. Chi. (Paris, France)*, Glandes Nutrition. 1038 E 10, 4, 20 p.
- NIELSEN E.B., CHOU C-L., MARPLS D., CHRISTENEM E.I., KISHORE B.K., KNEPPER M.A. 1995. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporine-C-D.Water cchannels to plasma membrane. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).*, **92** : 1013-1017.
- NONOGUCHI H., OWADA A., KOBAYASHI N., TAKAYAMA M., TERADA Y., KOIKE J., UJIE K., MARUMO F., SAKAI T., and TOMITA K. 1995. Immunohistochemical localization of V₂ vasopressin receptor along the nephron and functional role of luminal V₂ receptor in terminal inner medullary collecting ducts. *J. Clin. Invest.*, **96**: 1768–1778.

- NORGREEN R., and SMITH G.P. 1988. Central distribution of the subdiaphragmatic vagal branches in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **273**: 207.
- OKUYA S., INENGA K., TANEKA T., and YAMASHITA H.1987. Angiotensin II sensitive neurons in the supraoptic nucleus , subfornical organ , and anteroventral third ventricle of rats in vitro. *Brain Res.*, **402**: 58-67.
- OLDFIELD B. J., BADOER E, HARDS D.K., and MC KINLEY M.J. 1994. Fos production in retrogradely labelled neurons of the lamina terminalis following intravenous infusion of either hypertonic saline or angiotensin. *Neuroscience.*, **60**: 255-262.
- OLDFIELD B.J., MISELIS R.R., and MC KINLEY M.J. 1991. Median of organum vasuculum lamina terminalis neurones of the sopraoptic nucleus in sheep : A light and electronic microscopy study. *Brain Res.*, **542**:193-200 .
- PALKOVITS M.1987. Summary of structural and functional aspects of the circumventricular organs. In: *Circumventricular Organs and Body Fluids*, edited by P. M. Gross. Boca Raton, FL: CRC, vol. 2, p. 209-218.
- PAXINOS G. And WATSON C. 1986. *The rat brain in stereotaxic coordinate*. Second edition, New YORK, N Y : Academic Press.
- PEREZ D., HWA J., GAIVIN R., MARTHUR M., BROWN F., GRHAM R.M. 1996. Constitutive activation of a single effector pathway: evidence for multiple activation state of a G-proteine-coupled receptor. *Mol. Pharmacol.*, **49**: 112.
- PERLMUTTER L.S., TWEEDLE C.D., HATTON G.I. 1985. Neuronal/glial plasticity in the supraoptic dendritic zone in response to acute and chronic dehydration. *Brain Res.*, **361**: 225-232.
- PETERS G. 1980. Mécanisme de réglage de l'ingestion de l'eau. *J. Physiol.*, **76** : 295-322.
- PHILLIPS M. I. 1987. Brain angiotensin. In: *Circumventricular Organs and Body Fluids*, edited by P. M. Gross. Boca Raton, FL: CRC, vol. 3, p. 163-182.
- PRICE D.T., LEFKOWITZ R.J., CARON M.G., BERCOWITZ D., SCHWINN D.A. 1994. Localisation of mRNA for there distinct α_1 - adrenergic receptor subtypein humain tissues: implication for humain adrenergic physiology. *Mol. Pharmacol.*, **45**: 171.
- QUAN A.H., and COGAN M.G. 1993. *Body fluid compartments and water balance. Clinical disturbances of water metabolism*. Edited by SELDIN D.W and GIEBISCH G. Raven Press, Ltd., New York.
- QUDRI F., BADOER E., STADLER T., and UNGER T. 1991. Angiotensin II-induced noradrenaline release from the anterior hypothalamus in conscious rats: a brain microdialysis study. *Brain Res.*, **563**: 137-141.
- QUILLLEN E.W jr., KEIL L.C., REID I.A. 1990. Effects of baroreceptor denervation on endocrine and drinking response to caval constriction in dogs. *Am. J.Physiol.*, **259**: R618.
- RACAGNI G. and BRUNELLO N.1999. Physiology to functionality : the brain and neurotransmitter activity. *International Clinical Psychopharmacology.*, **14** :3-7.

- RAIZADA M.K., LU D., SUMNERS C. 1994. AT₁ receptors and angiotensin actions in the brain and neuronal cultures of normotensives and hypertensive rats. In : Current concepts : tissue renin-angiotensin system as local regulators in reproductide and endocrine organs. New York : Plenum. p 331-348.
- RAMSAY D.J. and THRASHER T.N.1984. The evidence of plasma osmolality.J. Physiol. (Paris), **79** (6): 416-420.
- REIS I. A. 1984. Actions of angiotensin II on the brain: mechanisms and physiologic role. Am. J. Physiol., **246** (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 15): F533-F543.
- RENAUD L.P. 1996. CNS pathways mediating cardiovascular regulation of vasopressin. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., **23**: 157–160.
- RENAUD L.P., and BOURQUE C.W. 1991. Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. Prog. Neurobiol.,**36**: 131–169.
- RICHARDS E.M., HERMANN K., SIMMERS C., RAIZADA M.L., PHILIPS M.I. 1998. Release of immunoreactive angiotensin II from neuronal cultures: adrenergic influences. Am. J. Physiol., **257**: C588-95.
- ROBERTSON G.L. and ZERBE R.L. 1982. Neurogenic disorders of osmoregulation. Am. J. Med., **72** (2): 339-353.
- ROLLS B. J. and JONES B.P. 1972. Cessation of drinking following intracranial injections of angiotensin in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., **80**: 26-29.
- ROWLAND N.E., LI B.H., ROZELLE A.K., FREGLY M.J., GARCIA M., and SMITH G.C.1994. Localisation of changes in immediate early genes in brain in relation to hydromineral balance: intravenous angiotensin II. Brain Res. Bull., **33** (4): 427-36.
- SAAVEDRA J. M. 1992. Brain and pituitary angiotensin. Endocr. Rev.,**13**: 329-380.
- SADOSHIMA J., QIU Z., MORGAN J.P., ISUMO S. 1995. Angiotensin II and other hypertrophic stimuli mediated by G protein-coupled receptors activate tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase, and 90 KD S6 kinase in cardiac myocytes: the critical role of Ca⁺⁺- dependent signalling. Circ.Res.,**76**: 1-15.
- SANDBERG K., JI H., CLARK A.J., SHAPIRA H., and CATT K.J1992. Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor sub-type. J. Biol. Chem., **267**: 9455-9458.
- SAPER C.B., REIS D.J., JOH T. 1983. Medulary catecholamine inputs to the anteroventral third ventricular cardiovascular regulatory region in the rat. Neurosci. Lett., **42**: 285-91.
- SCHEUER D.A., ZHANG J.,TONEY G.M. and MIFFLIN S.W. 1996. Temporal processing of aortic nerve evoked activity in the nucleus of the solitary tract.J.Neurophysiol.**76**: 3750-3757.
- SHANMUGAM S., MONNOT C., CORVOL P., and GRASC J.-M. 1994. Distribution of type 1 angiotensin II receptor subtype messenger RNAs in the rat fetus.Hypertension., **23**:137-141.

- SIBERNAGAL S. and DESPOPOULOS A. 2001. Atlas de poche de physiologie. 3^{ème} édition.
- SIBERT P.D. and LARRICK J.W. 1992. Competitive PCR . *Nature.*, **359**: 557-558.
- SIMONNET G., RODRIGUEZ F., FUMOUX F., CZERNICHOW P., and VINCENT J.D. 1979. Vasopressin release and drinking induced by intracranial injection of angiotensin II in monkey. *Am. J. Physiol.*, **237**(Regulatory Integrative Comp. Physiol. 6): R20-R25.
- SIMPSON J. B., EPSTEIN A.N., and CAMARDO J.S. 1978. Localization of receptors for dipsogenic action of angiotensin II in the subfornical organ of rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **92**:581-608.
- SLADEK J.R.Jr., FIELDS J., PHELPS C.J., and KHACHAKURIAN H.1984. Devloppment of the catecholamine innervation of the supraoptic nucleus in the Bratelboro rat. *Peptide.*, 5. (Suppl. 1): 151-155.
- SOBOCINSKA J.1969. Ablation of the effect of hypovolemia on the thirst threshold after cervical vagosympathectomy in dogs. *Bull.Acad.Pol.Sci.*, **17**: 341.
- STECKLING U., LEBRUN C., QUADRI F., VELTMAN A., UNGER T. 1992. Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation . *J. Cardiovascular. Pharmacol.*, **19**: S73-S79.
- STRATFORD T.R., and WIRTSHAFTER D. 2000. Forebrain lesions differentially affect drinking elicited by dipsogenic challenges and injections of muscimol into the median raphe nucleus. *Behav. Neurosci.*, **114** (4): 760-71.
- STRICKER E. M. 1991. Central control of water and sodium chloride intake in rats during hypovolemia. In: *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, edited by D. J. Ramsay and D. A. Booth. London: Springer-Verlag, p. 194-203.
- STRICKER E.M and SVED A.F. 2000. Thirst. *Nutrition.*, **16**: 821–826.
- STRICKER E.M., VERBALIS J.G. 1986 Interaction of osmotic and volume stimuli in regulation of neurohypophyseal secretion in rat. *Am. J. Physiol.*, **250**: R267-75.
- STRASSER R.H., IHL-VAHL R., and MARQUETANT R. 1992. Molecular biology of adrenergic receptors . *Journal of Hypertension.*, **10** (6).
- SUMNERS C., RAIZADA M.K. 1993. Angiotensin II receptors subtypes in neural cells. In *cellular and molecular biology of the Renin-Angiotensin-System.* (RAIZADA M.K., PHILLIPS M.I., SUMNERS C, eds.): 379-411.
- SUMNERS C. and GELBAND C.H.1998. Neural Ion Channel Signalling Pathways:Modulation by Angiotensin II. *Cell. Signal.*, **10** (5):303-311.
- SUMNERS C., RAIZADA M.K., KANG J., LU D., and POSNER P. 1996. Receptor-mediated effects of angiotensin II on neurons. *Front. Neuroendocrinol.*, **15**: 203-230.
- SUN M.K. 1995. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Progress in Neurobiology.*, **47**:157-233.
- SWANSON L.W and LIND R.W. 1986. Neural projections subserving the initiation of specific motivated behavior in the rat: new projections from the subfornical organ. *Brain Res.*, **379**: 399-403.

- SZCZEPANSKA-SADOWSKA E., SOBOCINSKA J., and SADOWSKI B. 1982. Central dipsogenic effect of vasopressin. *Am. J. Physiol.*, **242**: 372–379.
- TANAKA J. 1989. Involvement of the median preoptic nucleus in the regulation of paraventricular vasopressin neurons by the subfornical organ in the rat. *Exp. Brain Res.*, **76**: 47-54 .
- TANAKA J. 2002. α -Adrenergic control of ANG II induced drinking in the rat median preoptic nucleus. *Physiol. Behav.*, **77**: 155-160.
- TANAKA J., HATAKINA S., MIAKUDO H., and NOMURA M. 2003. Noradrenaline release in the median preoptic nucleus area caused by hemorrhage in the rat. *Brain Res. Bull.*, **60** (3): 233-4.
- TANAKA J., HAYASHI S., SHIMAMUNE K., HORI K., and NOMURA M. 1997. Subfornical organ efferents enhance extracellular noradrenaline concentration in the median preoptic area rats. *Neurosci. Lett.*, **230**: 171-174.
- TANAKA J., HORI K., KOITO K., NOMURA M. 1992a. Enhanced monoamine release in the median preoptic area following reduced extracellular fluid volume in rats. *Neurosci. Lett.*, **147**: 110-3 .
- TANAKA J., MIYAKUBO H., and HAYASHI Y. 2002. Decrease monoamine release in the median preoptic area following ventricular treatment with the angiotensin II antagonist saralasin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Regul. Pept.*, **107**: 71-77.
- TANAKA J., NISHIMURA J-I., KIMURA F., and NOMURA M. 1992b. Noradrenergic excitatory inputs to the median preoptic neurons in the rats. *Neuro. Report.*, **255**: 882-7.
- TANAKA J. and NOMURA M. 1993. Involvement of neurons sensitive to ANG II in the median preoptic nucleus in the drinking responses induced by angiotensin II activation of the subfornical organ in rats. *Exp. Neurol.*, **119**: 235-9.
- TANAKA J., SAITO H., and KABA H. 1987. Subfornical organ and hypothalamic paraventricular nucleus connections with median preoptic nucleus neurons: An electrophysiological study in the rat. *Exp. Brain Res.*, **68**: 579-585 .
- THEODOSIS D.T., MONTAGNESE C., RODRIGUEZ F., VINCENT J.-D., POULAIN D.A. 1986. Oxytocin induced morphological plasticity in the adult hypothalamo-neurphyophysal system. *Nature.*, **322** : 738-740.
- THRASHER T. N., KEIL L.C., and RAMSAY D.J. 1982. Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. *Endocrinology* **110**: 1837-1839.
- THRASHER T. N. and KEIL L.C. 1987. Regulation of drinking and vasopressin secretion: role of the organum vasculosum laminae terminalis. *Am. J. Physiol.*, **253** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 22): R108-R120.
- THRASHER T.N., KEIL L.C., RAMSAY D.J. 1987. Drinking, oropharyngeal signals , and inhibition of vasopressin secretion in dogs. *Am. J. Physiol.*, **253** : R509.
- THRASHER T.N., NISTAL-HERRERA J.F., KEIL L.C., RAMSAY D.J. 1981. Satiety and inhibition of vasopressin secretion after drinking in dogs. *Am. J. Physiol.*, **240**: E394.

- TIMMERMANS P. B. M. W. M ., WONG P.C., CHIU A.T., HERBLIN W.F., BENFIELD P., CARINI D.J., LEE R.J., WEXLER R.R., SAYE J A M., and SMITH R.D. 1993. Angiotensin II receptor and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.*, **45**: 205-251.
- TSUTSUMI K. and SAAVEDRA J.M. 1991. Angiotensin-II receptor subtypes in median eminence and basal forebrain areas involved in regulation of pituitary function. *Endocrinology* ., **129**: 3001-3008.
- TUCKER D.C., SAPER C.B., RUGGIERO D.A. and REIS D.J. 1987. Organization of central adrenergic pathways: I. Relationships of ventrolateral medullary projections to the hypothalamus and spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology.*, **259**: 591-603.
- VATTA M.S., PAPOUCHADO M.L., BIANCIOTTI L.G., and FERNANDEZ B.E. 1993. Atrial natriuretic factor inhibits noradrenaline release in the presence of angiotensin II and III in the rat hypothalamus. *Comp. Biochem. Physiol.*, **106**(2): 545-548.
- VAZQUEZ- PRADO J., MEDINA L.C., ROMERO M.T., GONZALEZ- ESPINOSA C., GARCIA- SAINZ J.A. 2000. Norepinephrine and phorbol ester-induced phosphorylation of α_{1a} - adrenergic receptors. *J. Biol. Chem.* In press.
- VELLE L., MILNER T.A., CHAN J., MORRISON S.F. and PICKEL V.M. 1991. Relationship of met-enkephalin-like immunoreactivity to vagal afferents and motor dendrites in the nucleus of the solitary tract : A light and electron microscopic dual labeling study. *Brain Res.*, **550**: 298-312.
- VERNEY E. B. 1947. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **135**: 26-106.
- WEISINGER R.S., BLAIR-WEST J.R., DENTON D.A., and TARJAN E. 1992. Central administration of atrial natriuretic peptide suppresses sodium and water intake of sheep. *Brain Res.*, **579**: 113–118.
- WEISS M.L. and HATTON G.I. 1990. Collateral input to the paraventricular and supraoptic nuclei in rat. I : Afferent from the subfornical organ and the anteroventral third ventricle region. *Brain Res. Bull.*, **24** : 213-238 .
- WELLS T. 1998. Vesicular osmoreceptors, vasopressin secretion and aquaporin-4: A new mechanism for osmoreception?. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **136**: 103-107.
- WHALEN E.J., SCHOORLEMMER G.H.M., BELTZ T.G., JOHNSON A.K., and LEWIS S.J. 2000. Effects of chronic lesions of the anteroventral ventricle on cardiac beta-adrenoreceptors function in conscious rats. *Brain Res.*, **912**(1) : 82-85 .
- WILKIN L.D., PATEL K.P., SCHMID P.G., JOHNSON A.K. 1987. Increased norepinephrine turnover in the median preoptic nucleus following reduced extracellular fluid volume. *Brain Res.*, **423** : 369-72.
- WONG P. C., PRICE W.A., CHIU A.T., CARINI D.J., DUNCIA J.V., JOHNSON A.L., WEXLER R.R., and TIMMERMANS P.B.M.W.M. 1990. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Studies with EXP9270 and DuP 753. *Hypertension.*, **15**: 823-834.
- WRIGHT J. W. and HARDING J.W. 1992. Regulatory role of brain angiotensins in the control of physiological and behavioral responses. *Brain Res. Rev.*, **17**: 227-262.
- WU D., KATZ A., LEE C-H., SIMON M.I. 1992. Activation of phospholipase C by α_1 adrenergic receptors is mediated by the α subunits of Gq class of G protein. *J. Biol. Chem.*, **270**: 25798.

ANNEXES

Antagonistes des récepteurs adrénergiques :

Alphaméthyl-dopa : antagonistes des récepteurs α adrénergiques

Aténolol : antagoniste du récepteur β_1 adrénergique

CGP20712A : antagoniste du récepteur β_1 adrénergique

Chloroethyl-clonidine : antagoniste du récepteur α_1 adrénergique

Halopéridol : antagoniste des récepteurs α adrénergiques

Phénothiazine : antagoniste des récepteurs α adrénergiques

Phentolamine : antagonistes des récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques

Pindolol : antagoniste des récepteurs β adrénergiques

Prazosine : antagoniste du récepteur α_1 adrénergique

Pindolol : antagoniste des récepteurs β adrénergiques

Prazosine : antagoniste du récepteur α_1 adrénergique

Propranolol : antagoniste des récepteurs β adrénergiques

Timolol : antagoniste des récepteurs β adrénergiques

WB4101 : antagoniste du récepteur α_1 adrénergique

Xamotérol : agoniste du récepteur β_1 adrénergique

Yohimbine : antagoniste du récepteur α_2 adrénergique

Agonistes Antagonistes des récepteurs adrénergiques :

Ephédrine : agoniste des récepteurs α adrénergiques

Clonidine : agoniste du récepteur α_2 adrénergique

Isoprénaline : agoniste des récepteurs β_1 et β_2

Isoprotérénol : agoniste des récepteurs β adrénergiques

Méthoxamine : agoniste du récepteur α_1 adrénergique

Néosynéphrine : agoniste des récepteurs α adrénergiques

Phényléphrine : agoniste du récepteur α_1 adrénergique

Procatérol : agoniste récepteur β_2 adrénergique

Salbutamol : agoniste récepteur β_2 adrénergique

UK14304 : agoniste du récepteur α_2 adrénergique

Antagonistes des récepteurs angiotensinergiques :

La saralazine : antagoniste des récepteurs AT_1 et AT_2 .

Losartane, Valsartane, Irbesartane, Candesartane, Eprosartane, Telmisartane, PD 123177,

PD 123319 : Antagonistes du récepteur angiotensinergique de type AT_1

Kétamine : produit anesthésiant, c'est un antagoniste non compétitif du récepteur glutamatergique NMDA.

La 6-hydroxydopamine : drogue qui détruit sélectivement les neurones ou les nerfs catecholaminergiques, elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Ce sont les composés toxiques libérés suite à l'oxydation de la 6-hydroxydopamine qui provoquent la dégénérescence des neurones.

Les traceurs antérogrades : Le traceur est injecté à proximité du corps cellulaire, le flux axonal antérograde (orthograde) le transporte jusqu'aux terminaisons axonales et dendritiques .

Les traceurs antérogrades les plus utilisés sont le dextran biotinylé amine (BDA), la leucoagglutinine de *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) qui est une lectine extraite du haricot rouge, la biocytine et la neurobiotine

Les traceurs rétrogrades : Le traceur est injecté à proximité des terminaisons nerveuses, il est capté par elles et transporté par le flux rétrograde jusqu'au corps cellulaire.

Parmi les traceurs rétrogrades utilisés : les lectines telles que l'agglutinine du germe de blé (généralement couplée à la peroxydase comme enzyme marqueur), la toxine du choléra (Subunit B of cholera toxin : CTB), des virus neurotropes, comme celui de la rage ou celui de l'herpès, ainsi que des traceurs fluorescents tels que le « diamidino yellow » ou « fast blue ».

Role of the median preoptic nucleus in the cardiovascular regulation at the Wistar rat

Abstract :

The anteroventral third ventricle (AV3V) region, a nervous structure belonging to the anterior hypothalamus is composed of several nuclei such the subfornical organ (SFO), the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT), the preoptic periventricular nucleus and the median preoptic nucleus (MnPO).

The AV3V plays an important role in the body fluids homeostasis and cardiovascular regulation, and the MnPO is implied in these functions.

Several works showed that the MnPO receives afference from the peripheral baroreceptors through catecholaminergic inputs, essentially from the A₁ noradrenergic cell group situated in the ventrolateral medulla .

The MnPO also receive angiotensinergic afferent fibers originating from the SFO and the OVLT. These structures are the circumventricular organs and this fact, they are stimulated by the peripheral angiotensin II.

In order to show the important role of the median preoptic nucleus in the cardiovascular regulation, we proceeded to electrolytic lesion of these one at the Wistar rats, then we valued the effect of this lesion on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR).

The lesion of the median preoptic nucleus induced a significant decrease of the MAP (97 vs 75.5 mmHg), however the HR is not affected by this lesion.

With the aim to estimate the role of the adrenergic and angiotensinergic receptors present in the MnPO in the cardiovascular regulation, we proceeded to injections of noradrenaline and angiotensin II through cannulas implanted above the skull of urethane anaesthetized Wistar rats.

The injections of angiotensin II (3µl) at the level of the MnPO induced a significant increase in the MAP (91,9 vs 98,9 mm Hg), on the other hand these injections remain without effect on the HR.

The injections of the noradrenaline (3µl) didn't drag any significant variation of the MAP and the HR.

In conclusion, our results confirm the involvement of the median preoptic nucleus in the cardiovascular regulation and show that angiotensin II is implied at the central level, and particularly at the MnPO level, in the integration of information bound to the cardiovascular and body fluids homeostasis. This homeostasis implies a narrow report between the MnPO and nuclei of the autonomic nervous system.

Year : 2005

Promoter : Dr A. ABDELMALEK

Presented by : Djamila Messaoudi

Université : USTHB/ FSB

Département : BPO

Sujet de Magister

Rôle du noyau préoptique médian dans la régulation hydrominérale et le comportement dipsique chez le rat Wistar.

Résumé :

La région antéro-ventrale du IIIème ventricule (AV3V), structure nerveuse appartenant à l'hypothalamus antérieur est composée de plusieurs noyaux comme l'organe subformical (OSF), l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT), le noyau préoptique périventriculaire et le noyau préoptique médian (NPM).

L'AV3V joue un rôle crucial dans la régulation de l'équilibre hydrominéral, cardiovasculaire ainsi que le comportement dipsique ; le NPM étant un noyau clé dans ces régulations.

De nombreux travaux ont montré que le NPM reçoit des afférences issues des barorécepteurs périphériques par l'intermédiaire des projections catécholaminergiques, essentiellement à partir du groupe cellulaire noradrénergique A₁ situé au niveau de la médulla ventrolatérale.

Le NPM reçoit également des projections angiotensinergiques à partir de l'OSF et de l'OVLT, structures stimulées par l'angiotensine II périphérique.

Afin de montrer le rôle important joué par le NPM dans la régulation de l'équilibre hydrominéral et la prise d'eau nous avons procédé à la lésion électrolytique de celui-ci chez le rat Wistar, puis nous avons évalué l'effet de cette lésion sur les paramètres métaboliques, sanguins et la prise d'eau.

La lésion du NPM n'a pas d'effet sur la prise d'eau, mais elle entraîne une augmentation significative de la diurèse dès le troisième jour qui suit la lésion qui se maintient jusqu'au septième jour. Cette polyurie indique clairement un dérèglement dans la fonction rénale, probablement due à une diminution dans la sécrétion de la vasopressine. L'osmolalité plasmatique et l'hématocrite présentent une augmentation hautement significative.

Dans le but d'évaluer le rôle des récepteurs adrénergiques et angiotensinergiques présents au niveau de ce noyau dans la prise d'eau, nous avons procédé à des microinjections de la noradrénaline et de l'angiotensine II à travers des canules placées sur le crâne de rats conscients.

Les injections (3µl) de l'angiotensine II au niveau du MnPO ont entraîné une augmentation hautement significative de la prise d'eau par contre les injections de la NA restent sans effet.

En conclusion, nos résultats confirment le rôle important joué par le NPM dans la régulation hydrominérale et la prise d'eau comme centre d'intégration des informations liées à l'homéostasie hydrominérale afin de déclencher les réponses de prises d'eau et de sécrétion de vasopressine.

Année : 2005

Promoteur : Dr A. ABDELMALEK

Présenté par : Boussouar Radia