

## **Effet anti-hypertenseur de la grossesse : influence de la réactivité vasculaire**

La grossesse est associée, chez les mammifères, à une diminution de la pression artérielle moyenne, avec réduction de la réponse aux agents hypertenseurs. Cette dernière modification est retrouvée au niveau de tissus vasculaires isolés. Les mécanismes en cause sont mal connus; ils pourraient comporter notamment une libération accrue de prostaglandines vasodilatatrices durant la grossesse, probablement sous le contrôle de la progestérone. La relaxine, hormone ovarienne peptidique abondamment sécrétée durant la gestation, pourrait également diminuer la réponse des muscles lisses vasculaires aux stimuli vasoconstricteurs.

### **Jean St-Louis**

*Chercheur senior, IRCM, Professeur adjoint de Recherche, département de médecine, université de Montréal*

### **Guy Massicotte**

*Étudiant en doctorat, laboratoire d'hypertension expérimentale, IRCM*

### **Angèle Parent**

*Étudiante en doctorat, laboratoire d'hypertension expérimentale, IRCM*

#### **ADRESSE**

J. St-Louis, G. Massicotte, A. Parent : institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-ouest, Montréal, Québec, H2W 1R7, Canada.

#### **TIRÉS A PART**

J. St-Louis : institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-ouest, Montréal, Québec, H2W 1R7, Canada.

**C**hez la femme, la pression artérielle chute dès le début de la grossesse [1, 2]. Il est généralement reconnu que la pression diastolique est déjà diminuée vers la moitié du premier trimestre et qu'elle remonte graduellement vers les valeurs initiales au cours du troisième trimestre. La pression artérielle baisse aussi chez de nombreux autres mammifères telles la rate [3], la lapine [4], la brebis [5], etc. Le profil de baisse de la pression artérielle est cependant très différent entre ces espèces, comme le montre la *figure 1* (p. 359) où l'on compare la pression artérielle chez la femme et chez la rate au cours de la grossesse. En effet, l'effet hypotenseur est présent durant la majeure partie de la grossesse chez la femme, alors qu'il ne survient qu'à la fin de la gestation chez la rate. Dans les deux cas, cependant, la baisse maximale de la pression artérielle se manifeste au moment où l'activité ovarienne est à son maximum; nous y reviendrons plus loin.

Moutquin *et al.* [2] rapportent que la grossesse provoque une baisse de la pression artérielle chez la femme ayant une hypertension chronique, comme chez la femme enceinte normotendue (*figure 1*). Chez la rate spontanément hypertendue (SHR), on observe une diminution marquée de la pression artérielle systolique [3]. Comme le montre la *figure 1* (p. 359), la pression artérielle systolique baisse de façon plus précoce et plus importante au cours de la gestation chez la rate SHR que chez la rate normotendue. De plus, dans les deux souches de rates, la pression artérielle remonte aux valeurs initiales dans les deux jours qui suivent la mise bas. Dans d'autres modèles d'hypertension expérimentale chez la rate, on observe aussi cette baisse de la pression artérielle [3].

Le syndrome de pré-éclampsie\* (*voir note p. 359*) apparaît dans environ 6 % des grossesses chez la femme et est caractérisé par une élévation de la pression artérielle (140/90 mm Hg ou plus), l'apparition d'une protéinurie (0,3 g/24 h) et des œdèmes. La

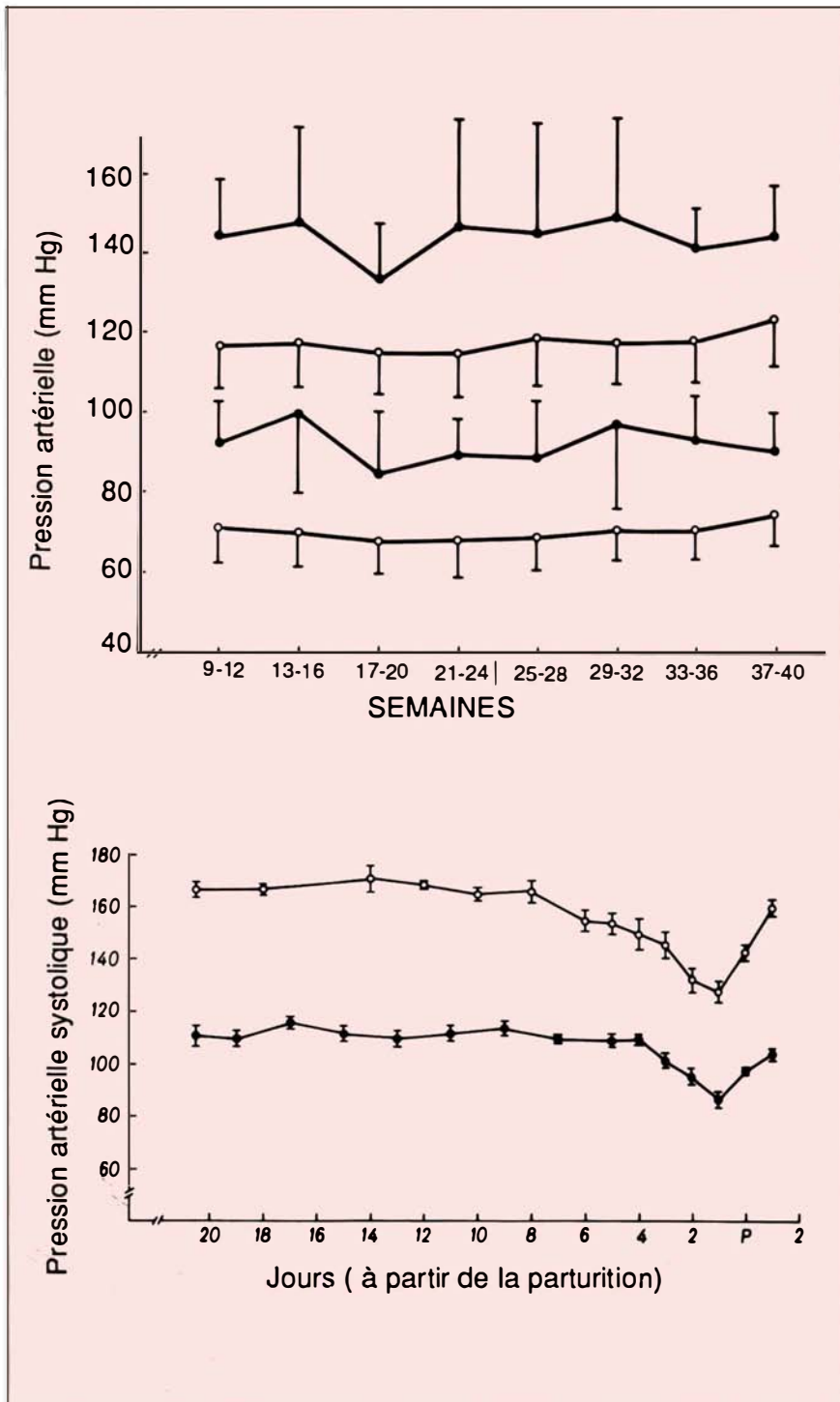


Figure 1. **Pression artérielle au cours de la grossesse chez la femme (en haut) et chez la rate (en bas).** Les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont indiquées pour des femmes normotendues (cercles ouverts) et pour des femmes chroniquement hypertendues (cercles fermés) en fonction du nombre de semaines de grossesse (d'après [2] avec autorisation de l'auteur). La pression systolique, mesurée à la queue du rat, est indiquée pour des animaux normotendus (cercles fermés) et des animaux spontanément hypertendus (cercles ouverts) en fonction des jours de gestation comptés à rebours à partir de la parturition (d'après [3]).

m/s n° 6 vol. 4, juin 88

femme qui va éventuellement développer une pré-éclampsie à une pression artérielle plus élevée dès le début de la grossesse et cette tendance va se maintenir jusqu'à terme [2]. Les mécanismes responsables de cette situation pathologique demeurent inconnus et font l'objet de nombreuses hypothèses. Il n'existe pas encore de modèles expérimentaux de cette maladie. Plusieurs tentatives ont été faites dans ce sens et le modèle le plus intéressant nous semble être celui proposé récemment chez la lapine [6]. Dans ce modèle, l'application d'un clamp de téflon sur l'artère utérine et la ligature des artères et des veines utéro-ovariennes de la lapine gestante produisent une hypertension et une protéinurie. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour connaître les caractéristiques de ce modèle et sa ressemblance avec la pré-éclampsie.

Il faut noter que la baisse de la pression artérielle au cours de la gestation est accompagnée d'une élévation importante du débit cardiaque [7] et du volume sanguin [8].

### Réactivité vasculaire durant la grossesse

Parallèlement à la baisse de la pression artérielle durant la grossesse, on observe une résistance à l'effet presseur de plusieurs agents vasoconstricteurs. Ce sont Dieckman et Michel [9] qui, les premiers, ont observé ce phénomène en injectant à des femmes enceintes des extraits post-hypophysaires contenant de la vasopressine. Abdul-Karim et Assali [10] ont, plus tard, rapporté une résistance à l'effet presseur de l'angiotensine II durant la grossesse. Cet effet se manifeste par la nécessité, pour faire augmenter la pression artérielle d'une valeur donnée, d'administrer une plus forte dose de substance vasoconstrictrice chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Chesley [11] a rapporté que, bien avant que ne se manifestent les premiers signes clini-

\* Eclampsie : état convulsif paroxystique survenant dans les derniers mois de la grossesse, durant le travail ou lors des premiers jours du post-partum, au cours des syndromes vasculorénaux (protéinurie, œdèmes, HTA).

## RÉFÉRENCES

- Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978 : 628.
- Moutquin JM, Bilodeau R, Raynault P, *et al.* Étude prospective de la tension artérielle au cours de la grossesse. Prédiction des complications hypertensives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982 ; 11 : 833-7.
- St-Louis J, Massicotte G. Chronic decrease of blood pressure by rat relaxin in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1985 ; 37 : 1351-7.
- Cohen DM, Sidney J, Steinberger JFS, *et al.* Angiotensin II increases uterine vascular resistance in pregnant and non-pregnant rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977 ; 154 : 597-601.
- Lees MM, Taylor SH, Scott DB, *et al.* A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth* 1967 ; 74 : 319-28.
- Lee MI, Vyas D, Sokol RJ. Inducing hypertension and proteinuria in the pregnant rabbit. *Clin Exp Hypertens* 1986 ; B6 : 97 (abstr.).
- Lundgren Y, Karlsson K, Ljungblad V. Circulatory changes during pregnancy in spontaneously and renal hypertensive rats. *Clin Sci* 1979 ; 57 : 337-9.
- Baylis C. Renal hemodynamics and volume control during pregnancy in the rat. *Sem Nephrol* 1984 ; 4 : 208-20.
- Dieckmann WJ, Michel HL. Vascular renal effects of posterior pituitary extracts in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1937 ; 33 : 131-7.
- Abdul-Karim T, Assali NS. Pressor response to angiotensin in pregnant and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 82 : 246-51.
- Chesley LC. Vascular reactivity in normal and toxemic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1966 ; 9 : 871-81.
- Teeuw AH, de Jong W. Time course of decrease in blood pressure and in blood response to vasopressor agents during pregnancy in the rat. *Pflugers Arch* 1973 ; 341 : 197-208.
- Paller MS. Mechanism of decreased pressor responsiveness to ANG II, NE and vasopressin in pregnant rats. *Am J Physiol* 1984 ; 247 : H100-8.
- Massicotte G, St-Louis J, Schiffrin EL. Blood pressure effects of angiotensin II and vasopressin in conscious pregnant normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1986 ; B5 : 135-58.

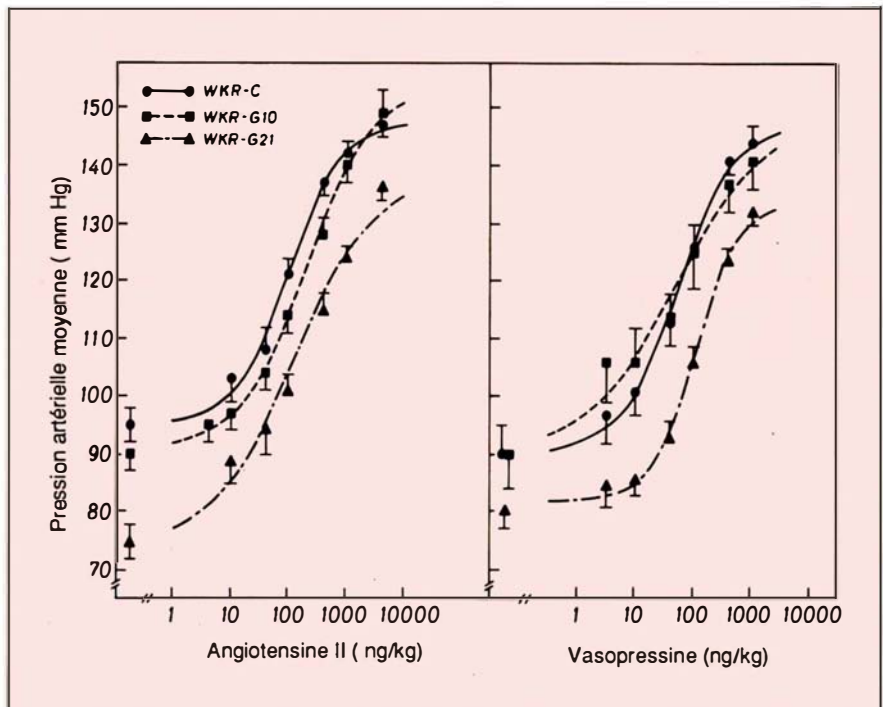


Figure 2. Courbes dose-réponse de l'effet presseur de l'angiotensine II (AII) (panneau de gauche) et de la vasopressine (AVP) (panneau de droite) chez des rates normotendues Kyoto-Wistar (WKR) non gravides (cercles), à dix jours (carrés) et à 21 jours de gestation (triangles). Les points représentent la moyenne  $\pm$  l'erreur standard des réponses d'au moins neuf animaux. Abscisse : dose de vasoconstricteur en ng/kg ; ordonnée : pression artérielle moyenne en mmHg.

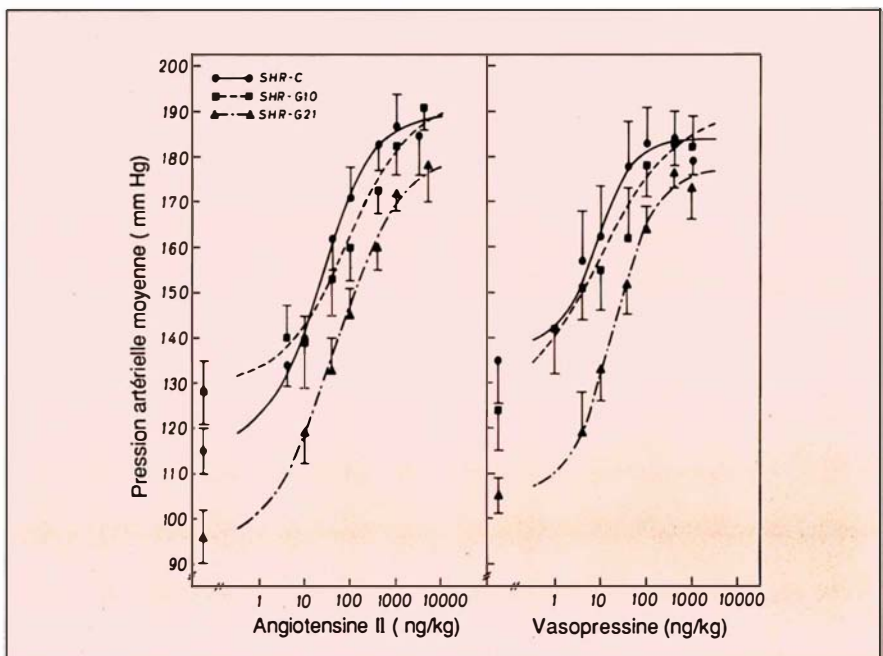


Figure 3. Courbes dose-réponse de l'effet presseur de l'angiotensine II (AII) (panneau de gauche) et de la vasopressine (AVP) (panneau de droite) chez des rates spontanément hypertendues (SHR), non gravides (cercles), à dix jours (carrés) et à 21 jours de gestation (triangles). Les points représentent la moyenne  $\pm$  l'erreur standard des réponses d'au moins neuf animaux. Abscisse : dose de vasoconstricteur en ng/kg ; ordonnée : pression artérielle moyenne (PAM) en mmHg.

ques de la maladie, la sensibilité à l'angiotensine II des femmes qui développeront une pré-éclampsie est similaire à celle des femmes non gravides.

Cette résistance à l'effet presseur des agents vasoconstricteurs durant la gestation a aussi été observée chez la rate et dans d'autres espèces. C'est le cas chez la rate normotendue et la rate hypertendue, où la réponse pressive à l'angiotensine II, à la vasopressine et à la noradrénaline est diminuée [11-14]. En revanche, la réponse vasodépressive à l'acétylcholine [12], à la bradykinine et au nitroprusiate [15] n'est pas diminuée au cours de la gestation chez la rate consciente. On a cependant rapporté que la réponse hypotensive à l'histamine était diminuée chez la rate gestante anesthésiée à l'uréthane [16]. Les figures 2 et 3 (p. 360) montrent les réponses pressives à l'injection d'angiotensine II et de vasopressine chez des rates spontanément hypertendues (SHR, figure 3) et leurs témoins normotendus Kyoto-Wistar (WKR, figure 2), à trois étapes différentes du cycle reproducteur. On peut observer que la réponse pressive à l'angiotensine II est diminuée dans les deux groupes de rates, que ce soit à la mi-gestation ou à terme, alors que la réponse à la vasopressine est seulement diminuée à terme. Ces résultats suggèrent que la réponse aux agents vasopresseurs est diminuée de façon non spécifique à terme, alors que la diminution de réactivité à mi-gestation ne s'applique qu'à l'angiotensine II.

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer la baisse de réactivité aux agents vasoconstricteurs au cours de la gestation. Parmi ceux-ci, une augmentation de la sensibilité des barorécepteurs pourrait jouer un certain rôle. En effet, Seligman [17] a rapporté que, chez la femme, durant la grossesse cliniquement normale, la sensibilité des réflexes barorécepteurs était augmentée. Cette sensibilité était diminuée durant la grossesse de femmes hypertendues chroniques, tandis que la fonction baroréceptrice était virtuellement abolie dans la pré-éclampsie. Cependant, Humphreys et Joels [18] ont démontré que la baisse de résistance vasculaire périphérique de la patte arrière de lapine gestante n'était pas liée à

une modification de la réponse du sinus carotidien à des stimuli presseurs. Plus récemment, nous avons démontré [19] que la baisse de réactivité vasculaire à l'angiotensine II et à la vasopressine à la fin de la gestation, chez la rate, n'était pas associée à une augmentation uniforme de la sensibilité des baroréflexes chez des rates normotendues et hypertendues.

### Expériences sur des tissus isolés

Une des façons de vérifier l'implication des mécanismes compensateurs dans la baisse de réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs consiste à vérifier si cette baisse de réactivité est aussi présente *in vitro* sur des tissus vasculaires isolés. Les études rapportées avec ces méthodes ont quelquefois donné des résultats contradictoires. Par exemple, Fuchs *et al.* [20] ont montré une baisse de réactivité à l'angiotensine II dans le lit vasculaire pulmonaire de rates gestantes. McLaughlin *et al.* [21] rapportèrent que la sensibilité à l'angiotensine II était diminuée dans les pattes postérieures de lapines gestantes, tandis que la sensibilité au chlorure de baryum, vasoconstricteur qui possède plusieurs particularités du calcium et dont il est dépendant, était inchangée. Ces résultats contrastent avec ceux de Hart [22], qui montrent que la réponse au chlorure de baryum de l'aorte thoracique et de la veine porte hépatique est diminuée au cours de la gestation chez la rate. Il a aussi été rapporté que la réponse à la noradrénaline de l'artère de la queue de rate était diminuée au cours de la gestation [23]. Nous avons récemment exploré trois tissus vasculaires isolés, l'aorte thoracique, le lit vasculaire mésentérique perfusé et la veine porte hépatique, pour mesurer leur réactivité aux agents vasoconstricteurs. Les bandellettes d'aorte thoracique de rates gestantes répondent à la phényléphrine, agent  $\alpha$ -adrénergique, par une diminution de sensibilité (c'est-à-dire par une augmentation de deux fois la concentration requise pour produire 50 % de la réponse maximale (EC<sub>50</sub>), de 4,42 à 9,18  $\mu$ M, sans changement de la réponse maximale [24]. Sur le lit vasculaire mésentérique perfusé *in*

*vitro* [25] (figure 4, p. 362), les réponses à la vasopressine et à la noradrénaline sont également diminuées (augmentation de deux fois de l'EC<sub>50</sub> sans changement de la réponse maximale). La veine porte isolée montre aussi cette diminution de sensibilité à l'angiotensine II et à la noradrénaline [25] (figure 4). Sur ces deux derniers tissus, la diminution de sensibilité est similaire chez des rates normotendues, Sprague-Dawley et Kyoto-Wistar, et spontanément hypertendues.

Ces résultats montrent bien que la baisse de réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs est présente sur les tissus vasculaires isolés prélevés chez des rates en fin de gestation. Par conséquent, ces résultats confirment que la baisse de réactivité est indépendante des mécanismes réflexes qui pourraient s'exercer chez l'animal entier. Nous croyons donc que la baisse de réactivité vasculaire observée à la fin de la gestation chez la rate est liée à la réponse diminuée des muscles lisses vasculaires et nous allons tenter maintenant d'évaluer les différents mécanismes possibles.

### Mécanismes de la baisse de réactivité vasculaire

Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour expliquer ces baisses de pression artérielle et de réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs : (1) l'occupation des récepteurs vasculaires par de fortes concentrations endogènes de ces agents prévenant la liaison aux récepteurs des agonistes exogènes, la diminution du nombre de récepteurs vasculaires, ou la diminution de l'affinité des récepteurs vasculaires aux agents vasoconstricteurs ; (2) l'augmentation de la sécrétion de vasodilatateurs endogènes, comme les dérivés de l'acide arachidonique, atténuant l'effet des substances vasoconstrictrices ; (3) une diminution générale de la capacité des muscles lisses vasculaires à réagir aux stimuli presseurs. Ce dernier mécanisme inclut les propriétés mécaniques des vaisseaux (comme la compliance et l'élasticité), des modifications morphologiques de la composition des

RÉFÉRENCES

15. Parent A, St-Louis J, Schiffrin EL. Effets vasodépresseurs de la bradykinine et du nitroprussiate chez la rate gestante. *Union Med Can* 1986; 115: 562 (abstr).

16. Hart JL, Wills JA. The influence of pregnancy on the blood pressure effects of histamine in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1985; B4: 207-26.

17. Seligman SA. Baroreceptor reflex function in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth* 1971; 78: 413-6.

18. Humphreys PW, Joels N. The response of the hind-limb vascular bed of the rabbit to sympathetic stimulation and its modification by pregnancy. *J Physiol* 1982; 330: 475-88.

19. Massicotte G, St-Louis J, Schiffrin EL. Heart rate reflex responses during gestation in normotensive and spontaneously hypertensive rats following angiotensin II and vasopressin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 186: 294-8.

20. Fuchs KI, Moore LG, Rounds S. Pulmonary vascular reactivity is blunted in pregnant rats. *J Appl Physiol* 1982; 53: 703-7.

21. McLaughlin Mk, Quinn PM, Farnham JS. Differential sensitivity to angiotensin II in pregnant rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 633-8.

22. Hart JL. Effects of pregnancy on spontaneous contraction and barium responsiveness of the rat portal vein. *Biol Res Pregnancy* 1984; 5: 78-83.

23. Dogterom J, de Jong W. Diminished pressor response to noradrenaline of the perfused tail artery of pregnant rats. *Eur J Pharmacol* 1974; 25: 267-9.

24. St-Louis J, Parent A, Gutkowska J, Genest J, Schiffrin EL. Vasorelaxation and vascular binding sites for atrial natriuretic peptide in pregnant rat. *Am J Physiol* 1988; 254 (sous presse).

25. Massicotte G, St-Louis J, Parent A, Schiffrin EL. Decreased in vitro responses to vasoconstrictors during gestation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 2466-71.

26. Brown GP, Venuto RC. Angiotensin II receptor alterations during pregnancy in rabbits. *Am J Physiol* 1986; 251: H58-64.

27. Gant NF, Worley RJ, Everett RB, et al., Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 253-258.

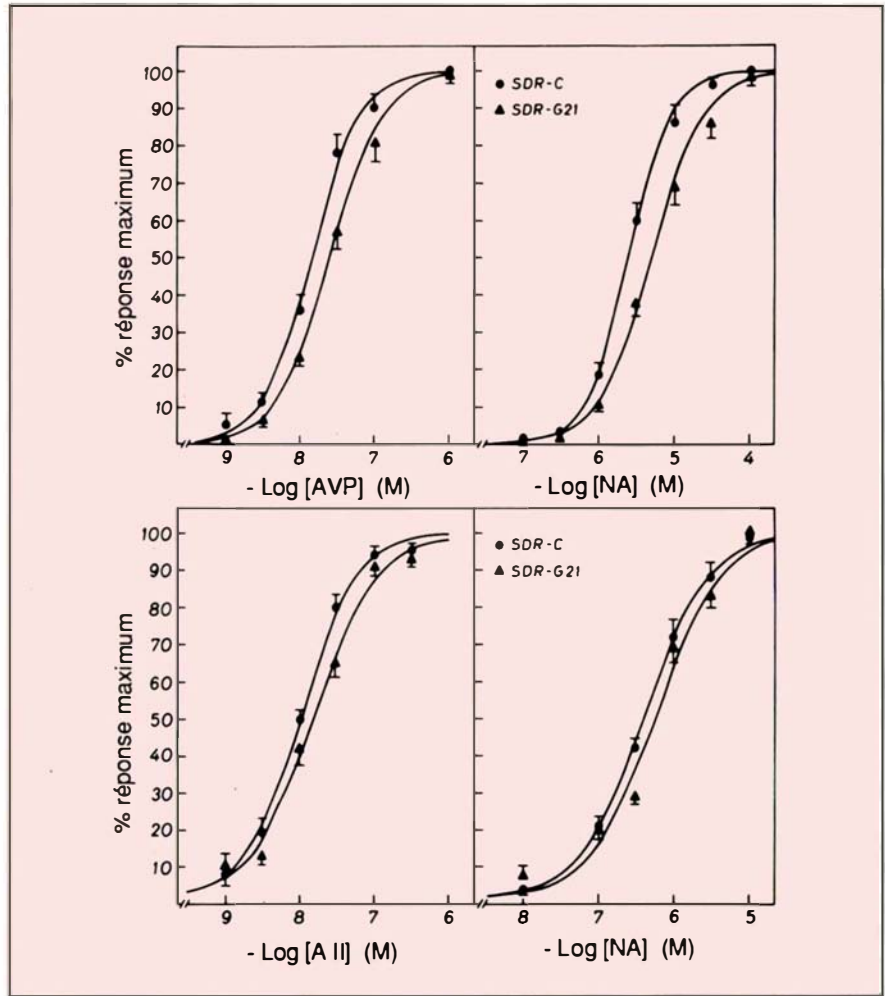


Figure 4. **Curbes concentration-réponse de l'effet presseur de la vasopressine (AVP) et de la noradrénaline (NA) sur le lit vasculaire mésentérique perfusé in vitro (panneau du haut) et de l'effet myotrope de l'angiotensine II (AII) et de la noradrénaline sur la veine porte isolée de rate Sprague-Dawley (SDR) non gravides (cercles) et à 21 jours de gestation (triangles).** Abscisse : concentration molaire d'agoniste; ordonnée : réponses en pourcentage de la réponse maximale. N = 9 pour chaque courbe.

vaisseaux (tissus conjonctifs, muscles lisses), des modifications des mécanismes post-récepteurs qui traduisent le stimulus en activité biologique, etc. Chacune de ces hypothèses propose un mécanisme qui pourrait affecter la réactivité vasculaire et, par conséquent, la baisse de la pression artérielle, comme le montre la figure 5 (p. 363). En effet, chacune de ces hypothèses (encadrés en gris tramé) pourrait affecter le tonus vasculaire des veines et des artères qui, par les mécanismes décrits (partie infé-

rieure de la figure), pourrait provoquer la baisse de la pression artérielle. Quelques études ont été rapportées sur le contrôle des récepteurs vasculaires des agents vasoactifs. Brown et Venuto [26] ont montré que les récepteurs vasculaires (artère mésentérique) et rénaux (glomérules) de l'angiotensine II sont diminués en nombre à la fin de la gestation chez la lapine et que ce rétrocontrôle (*down-regulation*) était partiellement prévenu par l'administration d'acide méclofénamique (inhibiteur de la synthèse de prostaglandines) ou de

captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), suggérant que cet effet s'exerce par l'intermédiaire de taux circulants élevés d'angiotensine II via l'action des prostaglandines. En revanche, Paller [13], a rapporté que, dans la vessie de rate gestante, les récepteurs de l'angiotensine II ne sont pas diminués à la fin de la gestation, ce qui suggère que la baisse de l'effet biologique pour cet agent n'est pas due à un rétrocontrôle négatif des récepteurs par les fortes concentrations d'angiotensine II circulantes observées durant la gestation. Aucune information n'est, à notre connaissance, disponible sur le contrôle des récepteurs à d'autres agents vasoactifs. De plus, les résultats contradictoires rapportés plus haut ne permet-

tent pas de conclure sur le rôle de ce mécanisme dans la régulation des effets des agents vasoconstricteurs. La seconde possibilité concerne le rôle des prostaglandines endogènes comme antagonistes physiologiques à l'action des vasoconstricteurs. Cette hypothèse a reçu une certaine attention au cours des dernières années, à la suite de l'hypothèse proposée par Gant *et al.* [27]. Pour ces auteurs, la résistance à l'effet presseur de l'angiotensine II durant la gestation est le résultat d'une augmentation de la production de métabolites de l'acide arachidonique; cette augmentation est contrôlée par la progestérone ou ses métabolites et le mécanisme impliqué est probablement contrôlé par les nucléotides cycliques dans les muscles lisses vasculaires. En effet, ils

ont démontré que la théophylline (inhibiteur de la phosphodiesterase) restaure la résistance vasculaire à l'angiotensine II chez des patientes ayant une hypertension gravidique. Toutefois, dans un récent article [28], il a été démontré que l'effet des prostaglandines sur la baisse de la réactivité vasculaire est lié à l'anesthésie chez l'animal. En effet, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines n'avait aucun effet sur la baisse de réactivité vasculaire lorsque les rates gestantes étaient étudiées sans anesthésie générale après qu'on eut implanté les cathéters, quelques jours avant la gestation. Quant aux propriétés des muscles lisses vasculaires, peu d'informations directes sont disponibles. Wessel et Hart [29] ont montré que la com-

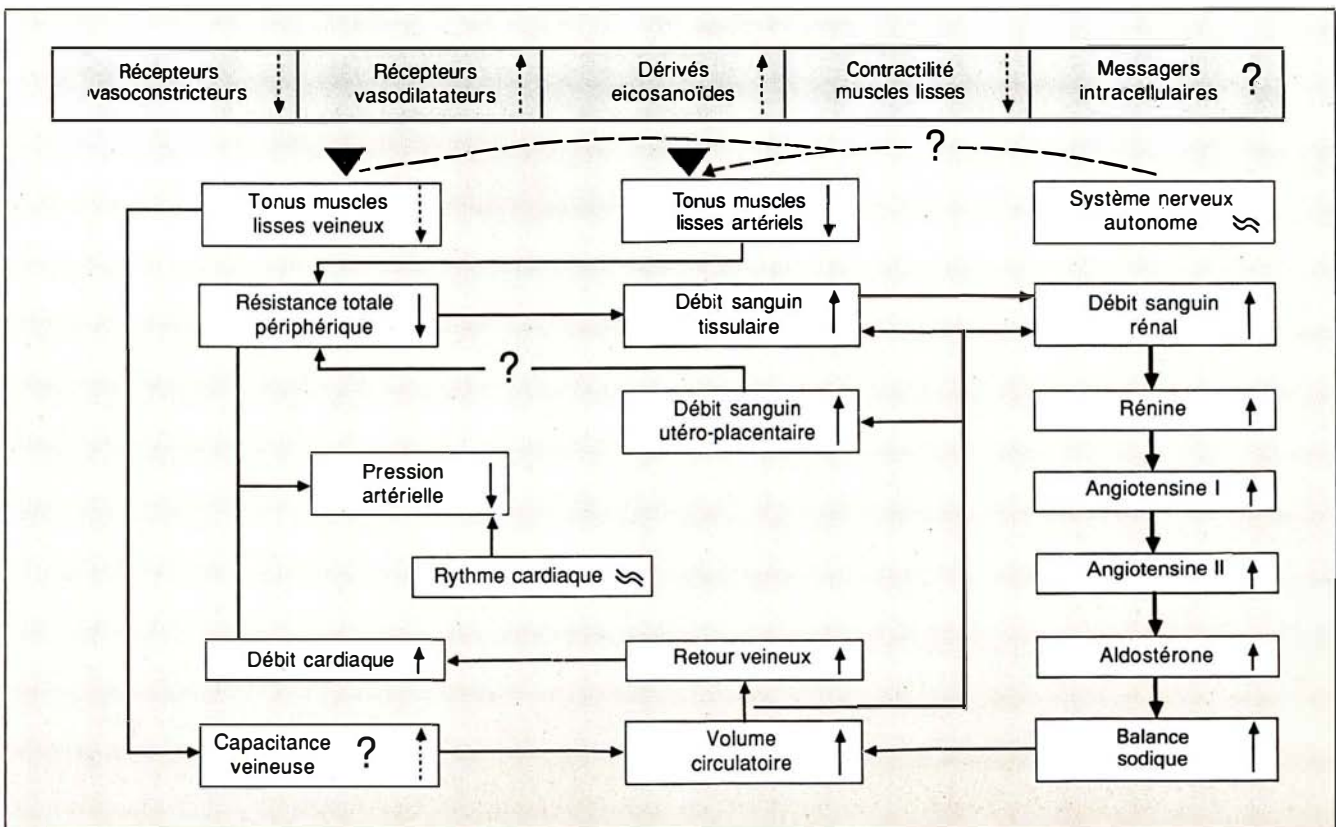


Figure 5. **Représentation schématique des changements des variables hémodynamiques systémiques au cours de la gestation chez la rate.** L'encadré du haut (gris tramé) représente les différentes hypothèses qui peuvent être responsables de la baisse de la pression artérielle au cours de la gestation, et qui sont discutées dans le texte; les deux grosses pointes de flèches indiquent l'influence de ces mécanismes sur les vaisseaux sanguins. Les encadrés blancs représentent des changements des variables, indiqué par le sens de la flèche, qui ont été décrits dans la littérature (mais pas discutés dans le texte). La flèche pointillée indique une modification probable mais non prouvée. Le point d'interrogation sur les flèches indique qu'il y a un doute sur la contribution de ce mécanisme. Le signe ≈ signifie que cette variable n'est pas fondamentalement modifiée en cours de grossesse.

## RÉFÉRENCES

28. Conrad KP, Colpoys MC. Evidence against the hypothesis that prostaglandins are the vasodepressor agents of pregnancy. *J Clin Invest* 1986; 77: 236-45.
29. Wessel RF, Hart JL. Changes in the compliance and ultrastructure of blood vessels during pregnancy in the rat. *Fed Proc* 1986; 45: 756 (abstract).
30. Danforth DN, Manalo-Estrella P, Buckingham JC. The effect of pregnancy and of enovid on the rabbit vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 952-62.
31. Aalkjaer C, Danielsen H, Johannesen P *et al.* Abnormal vascular function and morphology in pre-eclampsia: a study of isolated resistance vessels. *Clin Sci* 1985; 69: 477-82.
32. Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC, *et al.* Modification of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenously infused 5-dihydroprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 352-7.
33. Klaushausen H, Öney T, Mey F. Acute inhibition of vascular angiotensin sensitivity by theophylline in human pregnancy. *Clin Exp Hypertension* 1983; B2: 415-20.
34. Bedford CA, Challis JRG, Harrison FA, *et al.* The role of estrogens and progesterone in the onset of parturition in various species. *J Reprod Fert* 1972; 16 (suppl.): 1-23.
35. St-Louis J, Parent A, Larivière R, Schiffrin EL. Vasopressin responses and receptors in the mesenteric vasculature of estrogen-treated rats. *Am J Physiol* 1986; 251:H885-9.
36. Sherwood OD, Crnekovic VE, Gordon WL, *et al.* Radioimmunoassay of relaxin throughout pregnancy and parturition in the rat. *Endocrinology* 1980; 107: 691-8.
37. O'Byrne EM, Carrière BT, Sorensen L, *et al.* Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and non-pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1106-10.

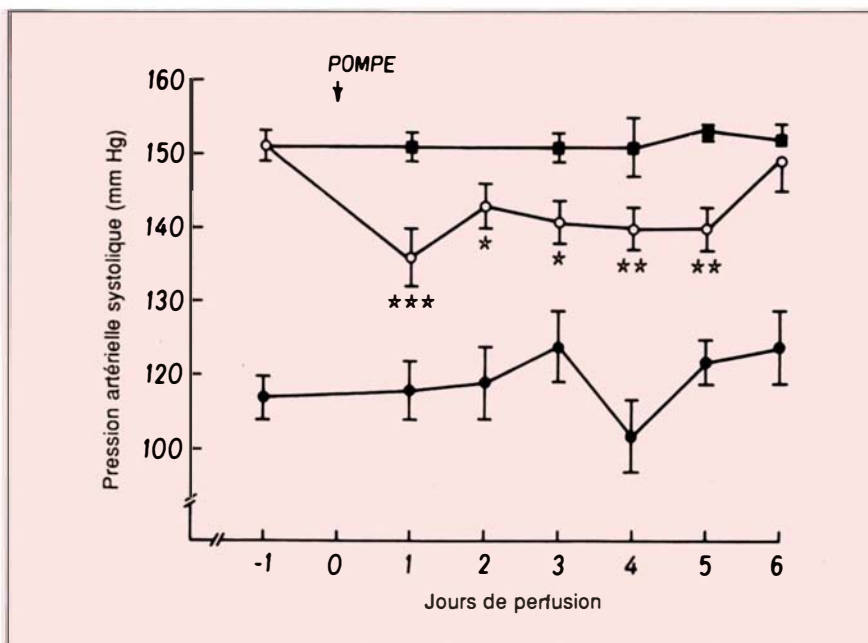


Figure 6. **Pression artérielle systolique avant et après le début de la perfusion de relaxine de rate (1,8 µg/jour, intraveineuse) chez des rates spontanément hypertendues (cercles ouverts, N = 14) et normotendues (cercles fermés, N = 7) et des rates spontanément hypertendues perfusées par un soluté salé (carrés fermés, N = 8).** Signification statistique: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,005$  (d'après [3]).

pliance\* de l'aorte était augmentée à la fin de la gestation chez la rate, mais pas à la mi-gestation. Cette augmentation de compliance est reliée à une diminution du contenu relatif en collagène/élastine et à une dilution du tissu conjonctif. Une augmentation de compliance a aussi été rapportée dans les vaisseaux de la patte postérieure de lapine gestante à la fin de la gestation, bien que cette observation soit le résultat de mesures indirectes [18]. Danforth *et al.* [30] ont montré que des changements structuraux des artères et des veines survenaient à la fin de la gestation chez la lapine. Ces changements sont une augmentation de la quantité de muscle lisse et une dilution du tissu conjonctif. Une augmentation de la compliance des vaisseaux a aussi été rapportée chez la femme durant la grossesse [31]. Les mécanismes post-récepteurs, c'est-à-dire la cascade d'événements qui traduit la stimulation du récep-

teur en un effet biologique, ont été peu étudiés. Hart [22] a signalé l'existence d'une différence régionale dans la réponse au baryum durant la gestation chez la rate. Comme le baryum exerce une partie de son action par l'intermédiaire du calcium extracellulaire, les résultats rapportés montrent que la tension maximale développée par l'aorte et la veine porte de rate gestante est diminuée, ce qui est compatible avec une diminution de l'efficacité du calcium dans le processus de couplage excitation-contraction. Cependant, McLaughlin *et al.* [21] ont signalé que la dose seuil d'angiotensine II nécessaire pour augmenter la pression de perfusion dans les pattes postérieures de la lapine était augmentée au cours de la gestation mais pas la concentration seuil de chlorure de baryum. De plus, Everett *et al.* [32] et Klaushausen *et al.* [33] ont démontré que l'injection de théophylline restaurait la résistance à l'angiotensine II chez les femmes pré-éclamptiques. Cette observation suggère que la baisse de sensibilité à l'angiotensine II est sous la dépendance d'une accumulation intracellulaire de nucléotides cycliques.

\* La compliance est le changement de volume par unité de changement de pression ( $\Delta V / \Delta P$ ), c'est-à-dire une mesure de distensibilité des vaisseaux.

En résumé, les mécanismes par lesquels s'effectue la baisse de réactivité vasculaire au cours de la grossesse sont encore sujets à de nombreuses hypothèses. Bien que le rôle vasodilatateur des prostaglandines soit souvent retenu, aucune donnée vraiment concluante n'est disponible. Par exemple, la baisse de la réactivité vasculaire, observée *in vitro* sur des tissus vasculaires isolés, peut-elle être supprimée par le blocage de la synthèse des prostaglandines? La baisse de réactivité vasculaire n'est pas spécifique pour l'angiotensine II, les récepteurs d'autres agents vasoconstricteurs, comme la vasopressine, sont-ils eux aussi diminués durant la gestation? Enfin, trop peu d'études sont disponibles sur les mécanismes post-récepteurs pour tenter de dégager une tendance.

### **Rôle de l'ovaire dans la baisse de la réactivité vasculaire**

Lorsqu'on regarde attentivement le profil de la baisse de la pression artérielle dans plusieurs espèces (*figure 1*) et qu'on le compare avec le profil hormonal au cours de la gestation dans la même espèce, il y a une concordance frappante entre la baisse maximum de la pression artérielle et l'activité ovarienne. Chez la femme, cette baisse survient au cours du premier trimestre, avant que le placenta ne prenne la relève du corps jaune dans le maintien de la grossesse. Ce même phénomène existe chez la rate et la lapine où les baisses de la pression artérielle et de la réactivité vasculaire surviennent à la fin de la gestation, juste avant la lutéolyse.

Chez la rate, l'apparition d'une forte concentration d'œstrogènes l'avant-veille de la mise bas coïncide bien avec la baisse de la pression artérielle [34]. Cependant, nous avons récemment montré que l'administration d'œstrogènes 24 heures avant l'expérience augmente l'activité biologique de la vasopressine et le nombre de sites de liaison de la vasopressine tritiée sur le tissu vasculaire mésentérique [35]. Ceci suggère que l'augmentation transitoire des œstrogènes sériques à la fin de la grossesse n'est pas responsable de la baisse de réactivité vasculaire, du

moins à la vasopressine. Chez la rate aussi, la progestérone est présente en fortes concentrations dès la mi-gestation [34] et la réactivité vasculaire à la vasopressine n'est pas diminuée à cette période ([13], *figures 2 et 3*)

Nous avons récemment démontré que la relaxine, une hormone peptidique ovarienne particulièrement associée à la gestation chez les vivipares, est capable d'abaisser la pression artérielle chez des rates vierges (*figure 6 p. 364*) [3]. Cette hormone est en effet présente dans le sang des rates gestantes à des concentrations croissantes à partir de la mi-gestation jusqu'à terme [36], alors que chez la femme la concentration plasmatique maximum est atteinte au cours du premier trimestre [37]. Un travail très récent (Massicotte, Parent et St-Louis, soumis pour publication) montre que l'injection intraveineuse de relaxine purifiée de rat à des rates vierges spontanément hypertendues produit après 48 heures une baisse de la réactivité vasculaire à la vasopressine et à la noradrénaline sur le lit vasculaire mésentérique perfusé, et à la noradrénaline sur la veine porte isolée, semblable à celle observée chez la rate en fin de gestation (*figure 4*).

### **Conclusion**

La gestation chez la rate est accompagnée d'une baisse de la pression artérielle dans les derniers jours avant la parturition. Cet effet hypotenseur de la gestation semble être la conséquence d'une baisse des influences vasoconstrictrices sur les vaisseaux sanguins puisque l'activité des agents vasoconstricteurs est diminuée au cours de cette période et que l'effet des agents vasodilatateurs est inchangé ou légèrement augmenté. Cette baisse de réactivité pourrait faire intervenir au moins un des mécanismes suivants: rétrocontrôle des récepteurs vasculaires des agents vasoconstricteurs, influence vasodilatatrice accrue des prostaglandines ou diminution de la capacité des muscles lisses vasculaires à traduire en effet biologique les stimuli vasoconstricteurs.

De plus, la diminution de pression artérielle et la baisse de réactivité vasculaire semblent étroitement liées à l'activité du corps jaune de gestation ■

## **Summary**

Pregnancy in mammals is generally accompanied by a substantial decrease in blood pressure. This is also generally the case for hypertensive subjects where the decrease in blood pressure is more important. This anti-hypertensive effect of pregnancy is associated with a decrease in the vascular response to exogenous vasoconstrictor agents like angiotensin II, vasopressin and norepinephrine, while the response to vasodilator agents does not seem to be modified. This decreased response to vasoconstrictors does not appear to be linked with the hemodynamic compensatory or reflex mechanisms, like baroreceptors, since this decreased responsiveness is also present in isolated vascular tissues *in vitro*. Mechanisms responsible for the decreased vascular reactivity are still the object of speculations and could include the regulation of receptors for vasoconstrictors, the increased endogenous liberation of vasodilator prostaglandins, and the decreased ability of the vascular smooth muscle cells to respond to vasoconstrictors. Actually the hypothesis that gains much favor seems to be the increased influence of vasodilator prostaglandins during pregnancy. The factor(s) that could bring this decreased reactivity of the blood vessels are probably concerned with the hormonal influences of the corpus luteum. Two hypotheses are proposed, one implicating progesterone or one of its metabolites, and the other one suggesting a role for relaxin, a peptide hormone from the corpus luteum particularly associated with pregnancy in viviparous species.

### **Remerciements**

Nous tenons à remercier le conseil de recherche médicales du Canada (subvention MA-9302) et la Fondation du Québec des Maladies du Cœur pour leur support financier. J. St-Louis est chercheur-boursier du FRSQ, G. Massicotte et A. Parent détiennent des bourses de stagiaire de recherche de la FCMC et du FCAR, respectivement. Nous remercions aussi Mme Francine De Coste pour avoir dactylographié ce manuscrit.