

Effets des catécholamines sur l'activité électrique et sur le rythme de cœur embryonnaire de poulet au cours du développement

Lamini OUEDRAOGO*, Laya SAWADOGO*, Robert TRICOCHÉ**

Résumé

Les effets chronotropes positifs de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de la dopamine sur le cœur embryonnaire de poulet âgé de 72 heures sont concentration-dépendant, témoignant ainsi de l'existence précoce de récepteurs adrénergiques sur le myocarde embryonnaire de poulet avant l'établissement de l'innervation. Les courbes concentration-réponse de l'isoprénaline et de la noradrénaline ne sont pas significativement différentes, alors que celle de la dopamine est décalée vers la droite de manière significative, ce qui permet d'établir l'ordre de puissance de ces catécholamines comme suit : Isoprénaline = noradrénaline > dopamine. Il a, par ailleurs, été conclu que ces catécholamines exercent leurs effets via, essentiellement, les récepteurs β -adrénergiques.

L'isoprénaline, la noradrénaline et la dopamine augmentent l'amplitude du plateau des potentiels d'action et les durées de repolarisation à 30 et à 90 %. Ces accroissements sont attribués à l'augmentation du courant entrant calcique (ICa). Ces catécholamines provoquent, parfois, une réduction de la repolarisation à 90 % du potentiel d'action, ce résultat serait dû à une augmentation du courant sortant de repolarisation (IK+) en plus de ICa, lors de la stimulation β -adrénergique.

Mot-clés : cœur embryonnaire de poulet, isoprénaline, noradrénaline, dopamine, potentiel d'action.

Chronotropic and electrical effects of catecholamines in chick embryonic heart during development

Abstract

The chronotropic response to isoprenaline, noradrenaline and dopamine in 72 hours — old chick embryonic heart is concentration — dependent, indicating that this effect depends on adrenergic receptors stimulation. Concentration-response curves of isoprenaline and noradrenaline are not significantly different while that of dopamine is rightward shifted. This allowed the establishment of order of potency of these catecholamines as follow: isoprenaline = noradrenaline > dopamine. It was further concluded that these catecholamines induce their effect, essentially, via β -adrenergic receptors stimulation.

Isoprenaline, noradrenaline and dopamine increase amplitude and duration at 30 and 90 % of action potential repolarization. These increments are attributed to an increase of inward calcium current (ICa). However, these catecholamines induce, sometime, a decrease of action potential repolarization at 90 %. This decrease is attributed to an increase of the repolarizing outward potassium current (IK) during β -adrenergic stimulation in addition to the increase of ICa.

Keys words: chick embryonic heart, isoprenaline, noradrenaline, dopamine, action potential.

* Laboratoire de physiologie animale, 03 B.P. 7021 Ouagadougou 03, Faculté des Sciences et Techniques, Université de Ouagadougou

** Laboratoire de physiologie animale CNRS URA 1869 "Biomembranes", 40 avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex

Introduction

De nombreux auteurs ont étudié la réactivité du coeur embryonnaire de poulet aux agonistes α -et β -adrénergiques au cours de l'ontogenèse. Dès 1931, Markowitz a montré que l'épinéphrine produisait souvent un effet chronotrope positif après le deuxième jour d'incubation. Il en a conclu que l'accélération du rythme cardiaque de l'embryon de poulet par l'épinéphrine était indépendante de l'innervation. HSU (1933) a observé que l'épinéphrine accélérât le rythme cardiaque d'embryon de poulet dès la 37^e heure d'incubation, résultats confirmés par BARRY (1950) et FINGL *et al.* (1952).

Par ailleurs, MICHAL *et al.* (1967) et JAFFE (1972) ont montré, respectivement, que l'isoprénaline et la noradrénaline induisaient un effet chronotrope positif sur le coeur embryonnaire de poulet de 2 jours d'incubation. Mais c'est Mc CARTY *et al.* (1960) qui ont été les premiers à identifier les propriétés pharmacologiques de récepteurs sur le coeur embryonnaire de poulet comme étant celles des récepteurs β -adrénergiques. BOLTON (1967), PAFF *et al.* (1968), JAFFE, 1972 et LÖFFELHOLZ *et al.* (1974) ont admis que le coeur embryonnaire de poulet possède, très tôt, des récepteurs adrénérgiques, médiateurs de l'effet chronotrope positif des catécholamines. Il est par ailleurs admis que les effets chronotropes et inotropes positifs des catécholamines sur le myocarde adulte s'accompagnent de modifications du déroulement de la réponse électrique.

Nous proposons dans le présent travail de vérifier, d'une part, l'existence précoce de récepteurs adrénérgiques sur le coeur embryonnaire de poulet et, d'autre part, d'analyser l'influence de quelques substances pharmacologiques sur le déroulement de cette activité électrique aux jeunes stades de l'ontogenèse. Pour cela, nous utilisons la noradrénaline, la dopamine (dont la présence de récepteurs sur le myocarde est controversée), en comparaison de l'isoprénaline (agoniste β -adrénérgique), dont les effets sur le potentiel d'action sont bien connus.

Matériels et méthodes

Matériels biologiques et protocoles expérimentaux

Les oeufs fertiles proviennent du centre d'élevage de Massilly-Doussay (Lençloître, France) et sont obtenus à partir de croisements entre des poulets de race harcot. Les oeufs sont couvés artificiellement dans un incubateur maintenu à une température constante de 37° C et humidifié. A partir du deuxième jour d'incubation, les oeufs sont tournés trois fois par jour jusqu'au 14^e jour. Cette technique permet d'obtenir des poussins au 21^e jour, témoignant ainsi de sa fiabilité. A l'âge d'incubation désiré, les embryons sont prélevés et placés dans du tyrode normal à 37° C et oxygéné par du carbogène (95 % de O₂ et 5 % de CO₂).

La dissection du coeur se fait sous une loupe binoculaire. Les coeurs entiers sont prélevés et conservés dans un bécher contenant du tyrode normal à la température ambiante (\approx 20° C) et oxygéné par barbotage de carbogène. Chaque coeur est alors placé dans la cuve expérimentale où il est fixé par ses deux extrémités.

Pour l'enregistrement des potentiels d'action membranaires, des coeurs entiers de deux ou de trois jours sont utilisés à cause de leur petite taille, alors que seuls les ventricules de coeurs d'embryons âgés de plus de quatre jours sont utilisés. Dans ce cas, les ventricules de coeurs d'embryons de six et sept jours ne sont pas actifs et sont alors stimulés électriquement à la fréquence de 1Hz par des signaux rectangulaires (10 ms de durée et 2 mA d'intensité) délivrés par deux électrodes de platine reliées à un stimulateur (STC1, Poindessault, J. P., Poitiers, France).

L'activité rythmique des coeurs est enregistrée au moyen de deux électrodes en argent chlorurées, montées sur la cuve de part et d'autre de la préparation. Ces électrodes sont reliées à un coupleur de type FC 142 servant d'amplificateur du signal transmis qui, lui-même, est connecté à un enregistreur « Biosciences » à plumes de type MD4. L'enregistrement se fait sur papier dont la vitesse de déroulement peut varier de 0,25 à 50 mm / s. Chaque impulsion électrique est ainsi transcrite et correspond à un cycle de contraction ; il est alors possible de compter le nombre de battements par minute (bpm).

L'enregistrement de l'activité électrique transmembranaire se fait à l'aide d'une microélectrode réalisée à partir d'un verre borosilicaté à capillaire dont le diamètre externe est de 1,5 mm (GC 150F, Phymep). Ce verre est étiré par chauffage annulaire et par gravité sur une étireuse KADJI. Ces microélectrodes sont remplies de KCl 3M avec des résistances de 30-80 M Ω , et reliées à un amplificateur changeur d'impédance de type Z4D (Poindessault, J.P., Poitiers, France) par un fil d'argent chloruré. Une électrode de référence en argent chloruré plonge dans le liquide physiologique et boucle le circuit. Les signaux électriques sont visualisés sur l'écran d'un oscilloscope à mémoire (Tektronix 5115).

La solution physiologique de référence utilisée est de type tyrode dont la composition en mM est la suivante : NaCl : 120 ; KCl : 4,8 ; CaCl₂ : 2,4 ; KH₂PO₄ : 0,6 ; MgSO₄ · 7H₂O : 0,6 ; NaHCO₃ : 25 ; glucose : 5. Le pH de cette solution est ajusté à 7,4 après barbotage du carbogène. Pour les coeurs âgés de plus de 7 jours, la composition de la solution est légèrement modifiée. En effet, la concentration du KCl est réduite à 4 mM et celle du CaCl₂ augmentée à 3 mM. Ces légères modifications permettent d'assurer une plus longue stabilité des préparations. Pour chaque préparation, un temps de stabilisation de 30 à 45 minutes est nécessaire en milieu tyrode normal avant le test d'une quelconque substance pharmacologique.

Les concentrations croissantes des catécholamines sur les coeurs de 2, 3 et 4 jours sont testées d'une façon non cumulative. Un retour aux conditions de référence est opéré après chaque exposition de la préparation à une concentration donnée d'agoniste. Ce temps de lavage est d'autant plus long (30 à 40 min) que la concentration de l'agoniste testé est relativement élevée et/ou que l'exposition a été longue. Sur les ventricules de coeurs d'embryons de 7 jours, les substances sont testées selon la méthode des concentrations cumulatives ; chaque concentration étant administrée lorsque les effets de la concentration précédente sont stabilisés (\approx 3 minutes pour la dopamine, la noradrénaline et l'isoprénaline). Les paramètres de l'activité électrique considérés sont l'amplitude et les durées de repolarisation à 90 et à 30 %.

Calculs statistiques

Les points expérimentaux présentés sur les différentes courbes représentent la valeur moyenne obtenue de n expérimentations et affectée de leur ESM (erreur standard moyenne).

Le « test t de student » pour groupes appariés ou non et l'ANOVA ordinaire (analyse de variance suivie de tests post hoc) sont utilisés, selon les cas, pour les tests de significativité. Les différences sont considérées significatives à $P < 0.05$.

Principales substances pharmacologiques utilisées

Ce sont : (±)-isoprénaline hydrochloride (SIGMA), (±)-noradrénaline hydrochloride (SIGMA), 3-hydroxytyramine (dopamine) hydrochloride (SIGMA). Toutes ces substances sont utilisées sous forme de poudre.

Résultats

Évolution du rythme cardiaque de l'embryon de poulet de 2 à 7 jours d'incubation

Le rythme moyen du coeur embryonnaire de poulet est de $176,7 \pm 6,0$ bpm ($n = 16$) à 48 heures d'incubation, de $181,4 \pm 2,6$ bpm ($n = 29$) à 72 heures, de $184,5 \pm 6,7$ bpm ($n = 29$) à 4 jours d'incubation ; puis ce rythme diminue, $174,6 \pm 12,2$ bpm ($n = 19$) à 5 jours, et $168,8 \pm 13,9$ bpm ($n = 13$) à 6 jours et enfin $169,5 \pm 5,2$ bpm ($n = 24$), à 7 jours d'incubation (figure 1). Aucune différence statistiquement significative n'est cependant présente entre ces différentes valeurs.

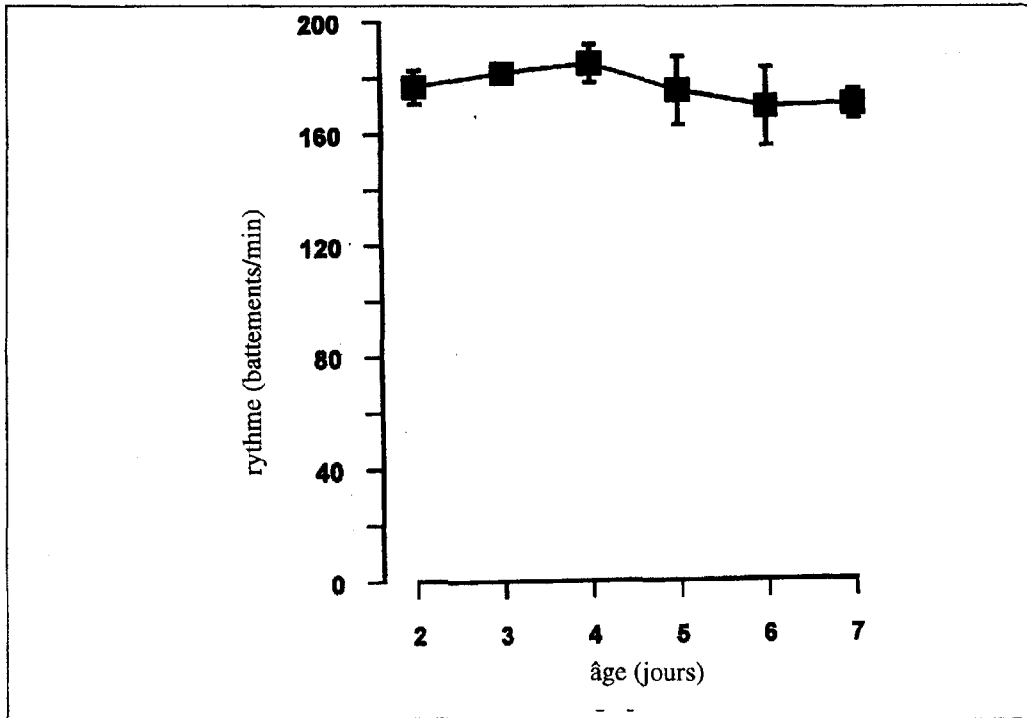


Figure 1. Évolution du rythme cardiaque d'embryons de poulets en fonction de l'âge d'incubation.

Effet chronotrope positif de l'adrénaline et de la dopamine sur le cœur embryonnaire de poulet à 48 heures d'incubation

Les figures 2A (1) et 2A (2) montrent respectivement les effets chronotropes positifs induits par l'adrénaline ($10 \mu\text{M}$) et la dopamine ($100 \mu\text{M}$) sur deux préparations différentes d'embryons de poulet âgés de 48 heures. Ces expériences réalisées sur plusieurs préparations montrent que, à partir d'un rythme moyen de base de $150,8 \pm 12$ bpm ($n = 5$), l'adrénaline ($10 \mu\text{M}$), provoque une accélération du rythme qui atteint la valeur de $168,8 \pm 12,9$ bpm, soit une augmentation de $12,1 \pm 1,5 \%$.

De même, à partir d'un rythme moyen de base de $171,3 \pm 5,6$ bpm, la dopamine ($100 \mu\text{M}$) accroît le rythme à $188 \pm 5,1$ bpm ($n = 6$), soit une augmentation de $9,8 \pm 0,7 \%$.

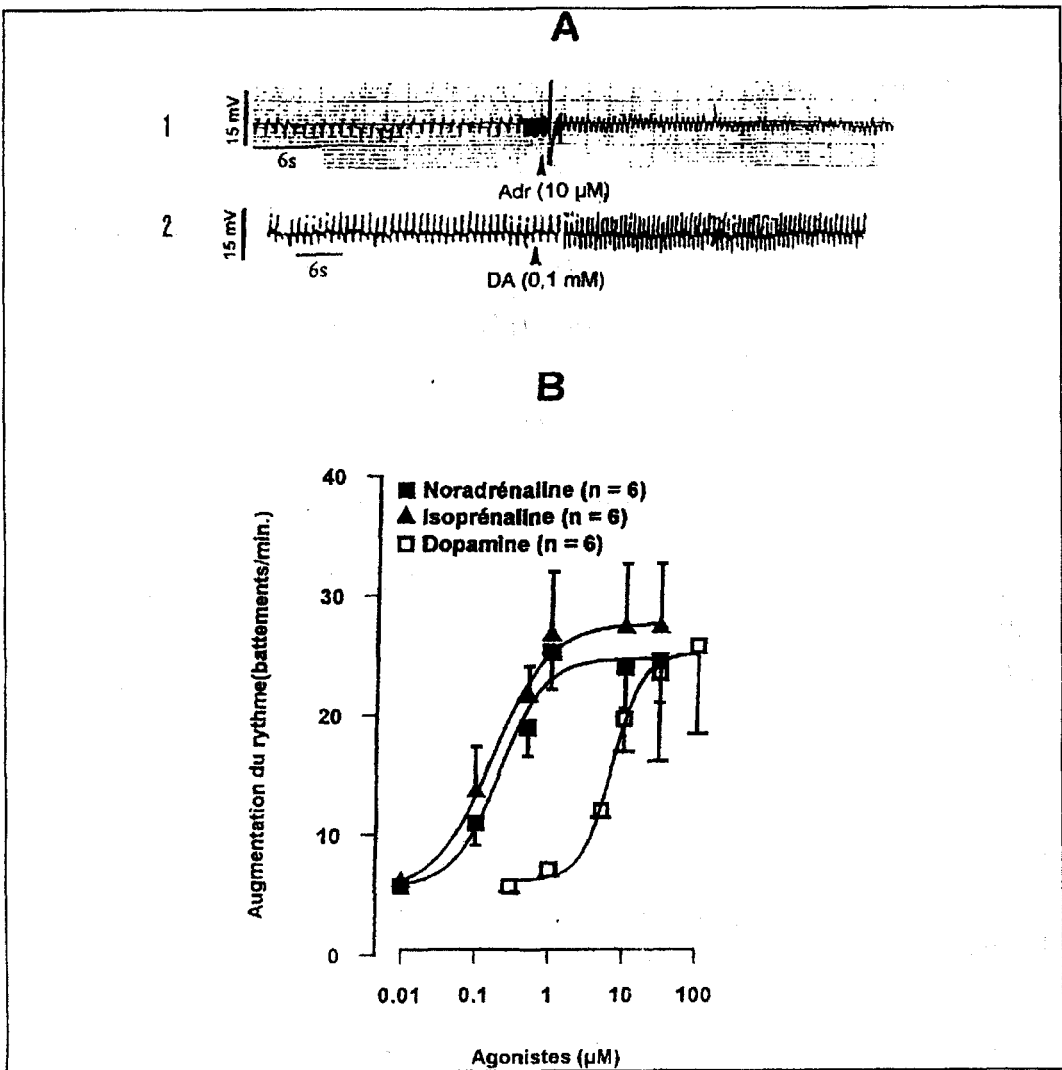


Figure 2.

A. Effet chronotropes positifs de l'adrénaline et de la dopamine sur le cœur embryonnaire de 48 heures.

1 - effet de l'adrénaline (10 μM)

2 - effet de la dopamine 100 μM)

B. Effet concentration-réponse de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de la dopamine sur des cœurs embryonnaires de 72 heures.

Effet concentration-réponse de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de la dopamine sur le rythme de cœurs embryonnaires de poulet de 72 heures d'incubation

L'isoprénaline (0,01 μM à 100 μM), la noradrénaline (0,01 μM à 10 μM), et la dopamine (0,1 μM à 100 μM) produisent un effet chronotrope positif dépendant de la concentration sur les cœurs embryonnaires de poulet de 72 heures (figure 2B). Les courbes concentration-réponse de la noradrénaline et de l'isoprénaline présentent la même allure et ne diffèrent pas significativement l'une de l'autre avec des EC_{50} respectifs de $0,2 \pm 0,08 \mu M$ et $0,17 \pm 0,05 \mu M$, alors que celle de la dopamine est significativement décalée vers la droite avec un EC_{50} de $6,99 \pm 0,76 \mu M$.

Effets de la noradrénaline, de l'isoprénaline et de la dopamine sur le décours des PA de cœurs embryonnaires de 4 et 7 jours

Sur le ventricule d'embryon de 4 jours, la noradrénaline (10 μ M) augmente l'amplitude des potentiels d'action et des durées de repolarisation à 30 % (APD₃₀) et à 90 % (APD₉₀). Les modifications sur ces trois paramètres sont respectivement de 8 ± 2 %, $12,5 \pm 1,7$ % et de $11,9 \pm 1,6$ % (tableau I). L'isoprénaline (10 μ M) augmente également tous les paramètres considérés.

Tableau I. Effet de la noradrénaline (10 μ M) sur les potentiels d'action ventriculaires de cœurs embryonnaires de poulets de 4 jours.

	Nombre (n)	Témoin	Noradrénaline (10 μ M)	Variation (%)
Amplitude (mV)	13	104,7 \pm 2,0	112,8 \pm 2,2**	8 \pm 2
APD ₃₀ (ms)	13	120 \pm 4,5	134,4 \pm 4,1****	12,5 \pm 1,7
APD ₉₀ (ms)	13	172,9 \pm 3,6	191,9 \pm 2,9****	11,9 \pm 1,6

** différence significative par rapport au témoin, $p < 0,0$; **** $p < 0,0001$

Les amplitudes, les APD₃₀, et APD₉₀ sont ainsi accrus respectivement, de $6,7 \pm 2,2$ %, $11,1 \pm 2,2$ % et de $8,5 \pm 2,0$ % (tableau II).

Tableau II. Effet de l'isoprénaline (10 μ M) sur les potentiels d'action ventriculaires de cœurs de 4 jours d'incubation.

	Nombre (n)	Témoin	Isoprénaline (10 μ M)	Variation (%)
Amplitude (mV)	8	93 \pm 1,7	99,3 \pm 2,6*	+6,7 \pm 2,2
APD ₃₀ (ms)	8	125,6 \pm 4,8	139,4 \pm 4,9**	+11,1 \pm 2,2
APD ₉₀ (ms)	8	178,8 \pm 4,7	193,8 \pm 5,5**	+8,5 \pm 2,0

* différence significative par rapport au témoin, $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Enfin, l'application de la dopamine (1 mM), augmente les amplitudes des potentiels d'action ainsi que les APD₃₀ et APD₉₀ respectivement de $6,7 \pm 1,7$ %, de $9,4 \pm 1,6$ %, et de $11,5 \pm 2,4$ % (tableau III).

Tableau III. Effet de la dopamine (1 μ M) sur les potentiels d'action ventriculaires de cœurs de 4 jours d'incubation.

	Nombre (n)	Témoin	Dopamine (1 μ M)	Variation (%)
Amplitude (mV)	7	96,6 \pm 2,8	103 \pm 3,2**	6,7 \pm 1,7
APD ₃₀ (ms)	7	110 \pm 2	120 \pm 3** p < 0,01	9,4 \pm 1,6
APD ₉₀ (ms)	7	160 \pm 4,79	178,2 \pm 5,9**	11,5 \pm 2,4

** différence significative par rapport au témoin, p < 0,01

Il a été constaté que l'isoprénaline, la noradrénaline et la dopamine réduisent parfois les durées de repolarisation des potentiels d'action à 90 % (figures 3 A, B, C). Il est, par ailleurs, possible de remarquer que les pourcentages d'accroissement produits par la dopamine (1 μ M) sont dans les mêmes proportions que ceux obtenus par l'isoprénaline (10 μ M) et par la noradrénaline (10 μ M).

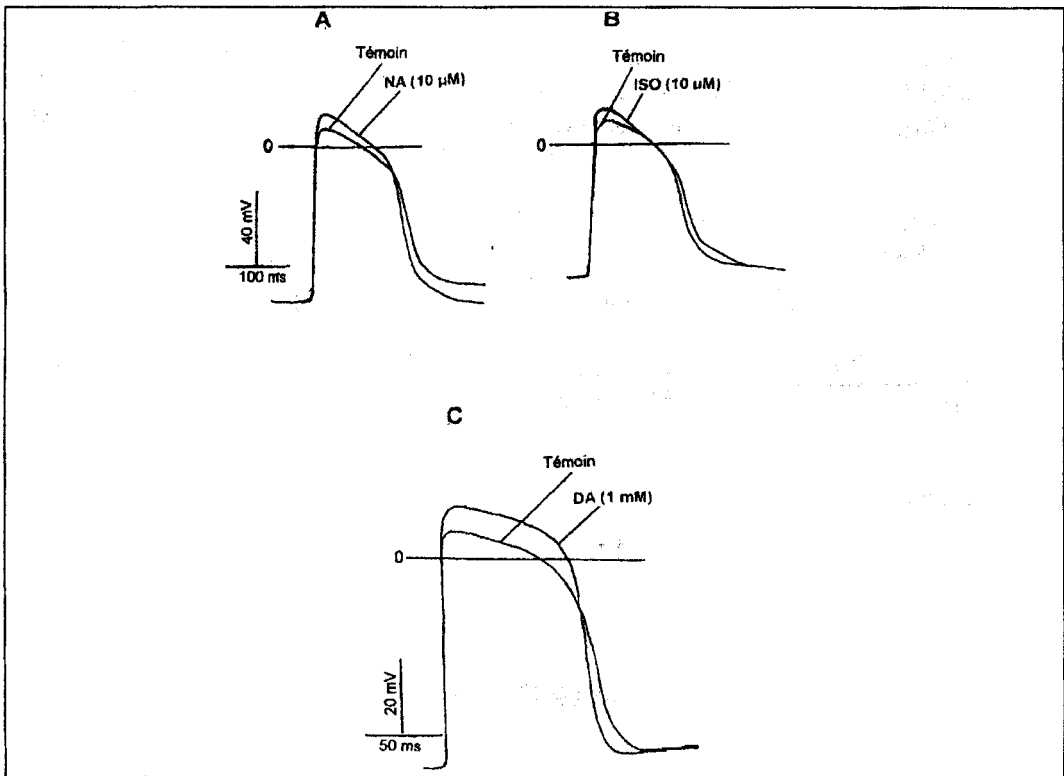


Figure 3. Enregistrements typiques des effets de la noradrénaline (A), de l'isoprénaline (B) et de la dopamine (C) sur le PA de ventricule de cœur d'embryon de 4 jours se traduisant par une réduction de la durée de repolarisation à 90 %.

Sur le ventricule stimulé d'embryon de 7 jours, l'isoprénaline (1 μM) augmente l'amplitude des potentiels d'action, et les APD_{30} et APD_{90} , respectivement de $10,3 \pm 1,7 \%$, $10 \pm 2 \%$ et $7,9 \pm 1,7 \%$ (tableau IV).

Tableau IV. Effet de l'isoprénaline sur le potentiel d'action de ventricules de cœurs embryonnaires de 7 jours.

	Nombre (n)	Témoin	Isoprénaline (1 μM)	Variation (%)
Amplitude (mV)	16	$102,7 \pm 2,1$	$112,9 \pm 2,4^{***}$	$10,3 \pm 1,7$
APD_{30} (ms)	16	$125,9 \pm 4,1$	$138,6 \pm 5,0^{****}$	10 ± 2
APD_{90} (ms)	16	$163,1 \pm 4,8$	$176,3 \pm 6,1^{***}$	$7,9 \pm 1,7$

*** différence significative par rapport au témoin, $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

La dopamine (100 μM) augmente les amplitudes des potentiels d'action de $7,3 \pm 2,7 \%$, les APD_{30} de $16,6 \pm 5,2 \%$ et les APD_{90} de $13 \pm 3,2 \%$. A la concentration de 1 mM, les paramètres considérés sont davantage accrus. Les amplitudes des potentiels d'action augmentent de $9,2 \pm 1,7 \%$, et les APD_{30} et APD_{90} , respectivement de $28,9 \pm 5,5 \%$ et de $18,4 \pm 4,5 \%$ (tableau V).

Tableau V. Effet de la dopamine (100 μM et 1 mM) sur le potentiel d'action ventriculaire de cœurs de 7 jours d'incubation.

	Nombre (n)	Témoin	Dopamine	
			100 μM	1mM
Amplitude (mV)	8	$92,25 \pm 1,9$	$99,1 \pm 1,3^{**}$	$100,6 \pm 1,7^{**}$
Variation (%)			$+7,3 \pm 2,7$	$+9,2 \pm 1,7$
APD_{30} (ms)	8	$130,3 \pm 7,4$	$151,3 \pm 8,9^*$	$166,3 \pm 7,6^{**}$
Variation (%)			$+16,6 \pm 5,2$	$+28,9 \pm 5,5$
APD_{90} (ms)	8	$193,44 \pm 9,27$	$217,2 \pm 7,5^*$	$227,2 \pm 8,9^{**}$
Variation (%)			$+13 \pm 3,2$	$+18,4 \pm 4,5$

* différence significative par rapport au témoin $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Il a, par ailleurs, été constaté quelquefois tout comme sur les ventricules d'embryons de 4 jours, une réduction de la durée de repolarisation à 90 % (figure 4A₂ et 4B).

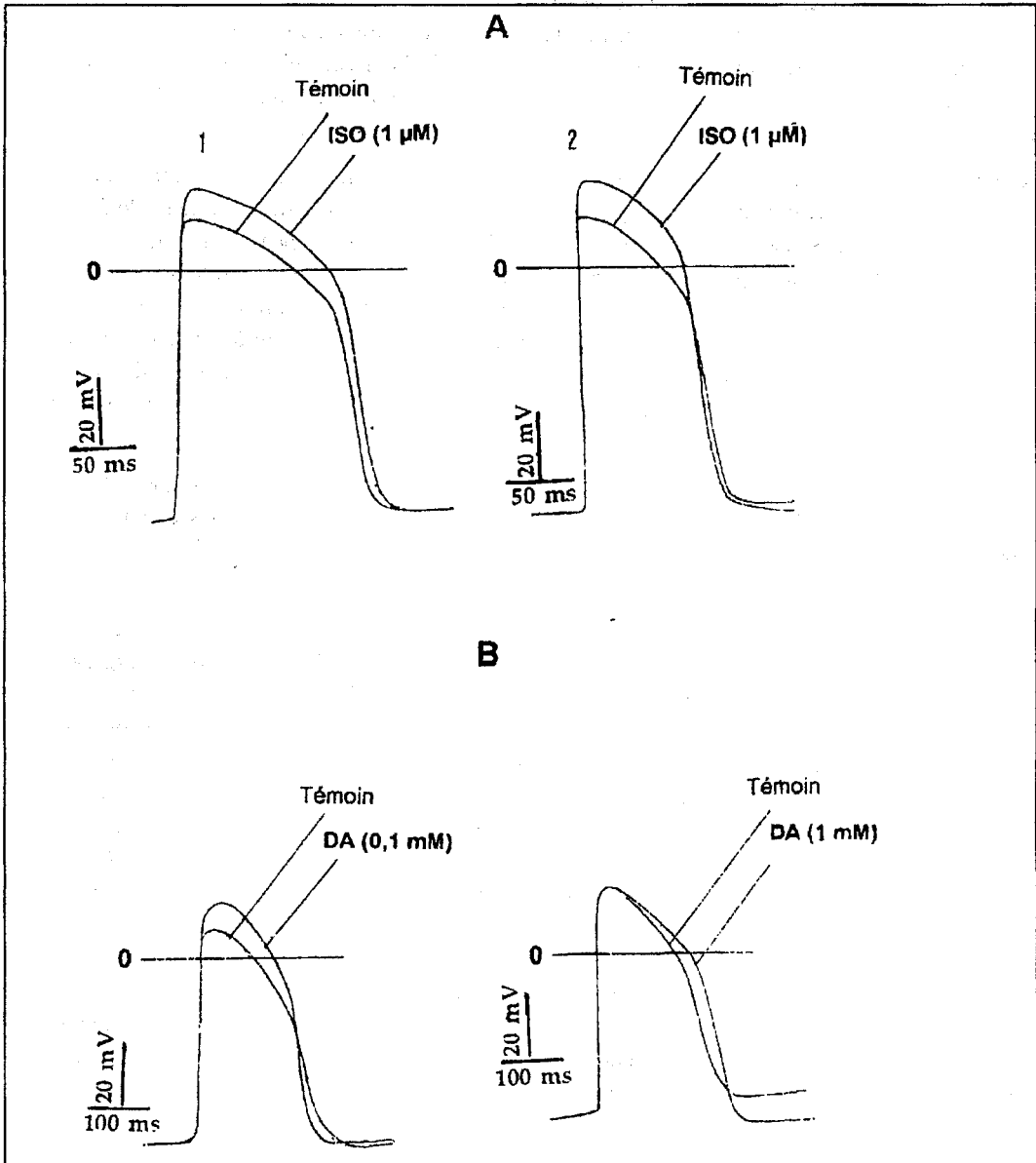


Figure 4.

A. Enregistrements types de l'effet de l'isoprénaline sur le PA de ventricule de cœur d'embryon de 7 jours se traduisant soit par une augmentation de l'amplitude du plateau et des durées des repolarisations à 30 et à 90 % (1), soit par une augmentation de l'amplitude du plateau et de la durée de repolarisation à 30 % et une réduction de la durée de repolarisation à 90 % (2).

B. Enregistrements types de l'effet de la dopamine sur le PA de ventricule de cœur d'embryon de 7 jours se traduisant par une réduction de la durée de repolarisation à 90 %.

Discussion - conclusion

Nos résultats montrent que le rythme initial de base des coeurs d'embryons de poulets de 2 à 7 jours ne diffère pas de façon significative. Ces résultats sont en accord avec ceux de LÖFFELHOLZ et PAPPANO (1974b), PAPPANO et LÖFFELHOLZ (1974) et PAPPANO (1976), qui ont montré que le rythme cardiaque de l'embryon de poulet ne varie pas de façon sensible jusqu'à la 3^e semaine (période de l'éclosion) où ils ont alors observé une diminution importante du rythme. Il est alors possible de comparer la réactivité de ces coeurs à quelques substances pharmacologiques.

L'adrénaline et la dopamine provoquent des effets chronotropes positifs sur le coeur embryonnaire de poulet dès la 48^e heure d'incubation. De plus, une concentration dix fois plus importante de dopamine que d'adrénaline est nécessaire pour produire un même effet chronotrope positif, ce qui permet d'affirmer que ces coeurs sont plus sensibles à l'adrénaline qu'à la dopamine. Par ailleurs, les effets chronotropes positifs de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de la dopamine sur les coeurs de 72 heures, montrent que ces coeurs réagissent à ces catécholamines de manière concentration-dépendante et permettent de conclure que ces catécholamines agissent par l'intermédiaire de récepteurs. Nos résultats confirment donc l'hypothèse de l'existence précoce de récepteurs adrénérgiques sur le myocarde embryonnaire de poulet avant l'innervation.

Ces résultats sont en accord avec ceux de BOLTON (1967), PAFF *et al.* (1968), JAFFE, 1972 et LÖFFELHOLZ *et al.* (1974), qui ont admis que le coeur embryonnaire de poulet possède, très tôt, des récepteurs adrénérgiques, médiateurs de l'effet chronotrope positif des catécholamines.

Les courbes concentration-réponse des effets chronotropes de l'isoprénaline et de la noradrénaline sur les coeurs de 72 heures d'incubation (figure 2B) ne sont pas significativement différentes et leurs EC₅₀ ne diffèrent pas de manière significative ($0,17 \pm 0,05$ et $0,21 \pm 0,08$ μM), suggérant que ces coeurs présentent la même sensibilité vis-à-vis de ces drogues. Par contre la courbe de la dopamine est décalée vers la droite avec un EC₅₀ de $6,99 \pm 0,76$ μM , permettant ainsi de conclure qu'elle est moins puissante que l'isoprénaline et la noradrénaline. L'ordre de puissance de ces catécholamines serait donc le suivant: isoprénaline = noradrénaline > dopamine. Ces résultats sont différents de ceux généralement obtenus sur le myocarde adulte d'autres espèces animales, et dont l'ordre de puissance est le suivant : isoprénaline > noradrénaline > dopamine (OUÉDRAOGO *et al.*, 1982 sur le coeur de grenouille ; HASEGAWA *et al.*, 1987 sur le coeur de cobaye). Nos résultats corroborent cependant ceux de OUÉDRAOGO (1995) qui a montré sur le ventricule d'embryon de poulet de 7 jours, que l'isoprénaline et la noradrénaline ont la même puissance. Cette similarité de puissance a été attribuée à la stimulation d'un seul type de récepteurs (les β -adrénérgiques) par ces catécholamines. Il est donc possible de conclure que sur le ventricule de coeur d'embryon de 72 heures, la noradrénaline et l'isoprénaline exercent leurs effets via des récepteurs β -adrénérgiques. Ces conclusions sont en accord avec les travaux de CHESSWILLIAMS *et al.* (1991) et de MUBAGWA *et al.* (1992) qui ont respectivement montré que les agonistes α -adrénérgiques ont un effet négligeable sur le rythme et la contraction des coeurs d'oiseaux et que la phényléphrine n'a aucun effet sur le décours du potentiel d'action de ventricule d'embryon de 5 jours. Par ailleurs, nos résultats montrent que la dopamine est moins puissante que l'isoprénaline et la noradrénaline. Ce résultat a été également retrouvé sur le ventricule d'embryon de poulet de 7 jours (OUÉDRAOGO, 1995). Cette dissimilarité de puissance entre la noradrénaline et l'isoprénaline d'une part, et la dopamine d'autre part, pourrait être liée à une faible affinité de la dopamine pour les récepteurs β -adrénérgiques. Aussi, serait-il nécessaire de déterminer les sous types de récepteurs β -adrénérgiques impliqués dans les effets de l'isoprénaline et la noradrénaline sur le coeur embryonnaire de poulet.

L'isoprénaline (10 μM), la noradrénaline (10 μM) et la dopamine (100 μM et 1 mM) augmentent l'amplitude et la durée du plateau des potentiels d'action ventriculaires de coeurs embryonnaires de 4 et 7 jours. Ces résultats sont en accord avec ceux de GARGOUÏL *et al.* (1958) sur le cœur de mammifères, de VASSORT *et al.* (1969) sur le cœur de grenouille, qui ont observé que l'adrénaline augmente le plateau du potentiel d'action et OUÉDRAOGO (1981) sur le cœur de grenouille, qui a montré que l'adrénaline et la dopamine augmentent l'amplitude et la durée du potentiel d'action.

REUTER (1967) sur la fibre de Purkinje, VASSORT *et al.* (1969) sur le trabécule auriculaire de grenouille, ont étudié les effets des catécholamines sur les courants transmembranaires responsables des différentes phases du potentiel d'action cardiaque. Ils ont observé que l'adrénaline augmente l'amplitude du plateau du potentiel d'action par l'intermédiaire du courant entrant lent calcico-sodique. Ainsi, les effets de l'isoprénaline, de la noradrénaline et de la dopamine pourraient être expliqués par une augmentation du flux d'ions calcium, car il est actuellement bien établi que les ions Ca^{2+} sont étroitement impliqués dans la genèse et le développement du plateau du potentiel d'action, suite à une stimulation β -adrénergique (REUTER et SCHOLTZ, 1977 ; REUTER, 1983).

Nos résultats ont par ailleurs montré que sur certains ventricules de coeurs de 7 jours ou de 4 jours, l'isoprénaline (1 μM), la noradrénaline et la dopamine provoquent une réduction de la durée de repolarisation à 90 %. Ces résultats sont en accord avec ceux de QUADBECK et REITER (1975) sur le muscle cardiaque adulte de mammifères, de KASS et WIEGERS (1982) sur les fibres de Purkinje de veau et de GILES *et al.* (1989) sur les cellules atriales isolées de grenouille. Ces auteurs ont montré que les agonistes β -adrénergiques non sélectifs tels que l'isoprénaline et l'adrénaline réduisent la durée du potentiel d'action aux fortes concentrations. Cependant, nos résultats sont différents de ceux de PAPPANO (1971) sur l'oreillette de cobaye, et de ceux de BERESEWICZ et REUTER (1977) sur le muscle ventriculaire de chat et de veau. Ces auteurs ont en effet montré que les agonistes β -adrénergiques ne modifient pas la durée du potentiel d'action.

En général, la stimulation des récepteurs β -adrénergiques s'accompagne d'une augmentation de l'AMPC intracellulaire (TSIEN, 1977 ; GILMAN, 1987 ; ROBISHOW et FOSTER, 1989 ; BIRNBAUMER, 1990). Ce processus est suivi par une phosphorylation du canal calcique ou d'une de ses sous-unités à travers une activation des protéines kinases AMPC-dépendantes (REUTER, 1983 ; KAMEYAMA *et al.*, 1985 ; FISCHMEISTER et HARTZELL, 1987), conduisant à une augmentation de la probabilité d'ouverture du canal (TSIEN *et al.*, 1986 ; TRAUTWEIN *et al.*, 1987 ; OCHI et KAWASHIMA, 1990 ; KATO *et al.*, 1990). Ces protéines kinases, phosphorylant le canal calcique, entraînent une augmentation du courant entrant global (I_{Si}), et c'est ce courant qui est responsable du plateau du potentiel d'action. Cette cascade de réactions classiques lors de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques ne peut cependant pas expliquer la diminution de la durée du potentiel d'action en présence des agonistes β -adrénergiques. TSIEN *et al.* (1972), BENNETT *et al.* (1986) sur les fibres de Purkinje de veau, BROWN et NOBLE (1974), GOURDON *et al.* (1988) sur la fibre atriale de grenouille et GILES *et al.* (1989) sur la cellule isolée de ventricule de cœur de grenouille ont étudié les effets de la stimulation β -adrénergique sur les courants I_{Ca} et I_{K} responsables, respectivement, de la phase du plateau et de la phase de repolarisation du potentiel d'action. Ils ont observé que l'isoprénaline ou l'adrénaline augmente I_{K} en plus de I_{Ca} ; en outre, si le rapport $\text{I}_{\text{Ca}}/\text{I}_{\text{K}}$ est faible, il y a réduction de la durée du potentiel d'action et inversement. Le mécanisme par lequel l'isoprénaline augmente I_{K} serait donc différent de celui généralement connu de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques.

TSIEN *et al.* (1972) sur la fibre de Purkinje de veau, et BENNETT *et al.* (1986) sur des cellules isolées de ventricule de cobaye ont montré que l'augmentation de I_K par la stimulation β -adrénergique passe par la voie de l'AMPC et des protéines kinases AMPC-dépendantes conduisant à la phosphorylation des canaux potassiques en plus des canaux calciques. Cependant, KENNET *et al.* (1989) sur des cellules isolées de ventricule de cobaye ont indiqué que l'augmentation de I_K par l'isoprénaline passe également par la voie de l'AMPC et la phosphorylation des canaux potassiques, mais seulement aux températures de 30 - 37 ° C. Pour des températures de 20 - 22 ° C, l'isoprénaline augmente I_{Ca} mais pas I_K . Par ailleurs, pour GOURDON *et al.* (1988), l'isoprénaline augmente I_K par l'intermédiaire d'une protéine G. Le mécanisme par lequel la stimulation β -adrénergique provoque une diminution de la durée du potentiel d'action demeure donc controversé.

Au regard de l'ensemble de ces résultats, il est possible de suggérer également que la diminution de la durée du potentiel d'action en présence d'isoprénaline, de la noradrénaline ou de la dopamine sur les ventricules de coeurs embryonnaires de poulet serait due à une augmentation de I_K . Cependant il s'avère indispensable, pour tirer des conclusions précises sur les mécanismes associés aux modifications du décours des potentiels d'action par les catécholamines (isoprénaline, noradrénaline, dopamine), d'entreprendre une étude des courants transmembranaires à l'aide de la technique du « patch-clamp ». Nos résultats montrent par ailleurs que les pourcentages d'accroissement de la durée des potentiels d'action induits par l'isoprénaline, la noradrénaline et la dopamine sont plus importants sur les ventricules de coeurs embryonnaires de 7 jours que sur ceux de 4 jours, indiquant que les coeurs de 7 jours sont plus sensibles à ces drogues que les coeurs de 4 jours.

Nos résultats montrent donc que le cœur embryonnaire de poulet répond très tôt à la dopamine comme aux autres catécholamines et modifie le décours du potentiel d'action, de la même manière que l'isoprénaline et la noradrénaline. Ces résultats sont en accord avec ceux de ARONSON et GELLES (1974) et de GELLES et ARONSON (1977) qui ont montré, sur la fibre de purkinje de mouton, que la dopamine augmente la durée et l'amplitude du plateau du potentiel d'action et le courant calcium. Cependant, nos résultats sont différents de ceux de HABUCHI *et al.* (1995) qui ont rapporté que la dopamine n'a aucun effet significatif sur la durée du potentiel d'action et sur le courant calcium (I_{Ca}) ou le courant transitoire sortant (Ito). □

Références bibliographiques

- ARONSON R. S. and GELLES J. M. Electrophysiologic effects of dopamine on sheep cardiac purkinje fibers. *J. pharmacol. Exper. Ther.*, 1974; 188: 596-604.
- BARRY A., 1950. The effect of epinephrine on the myocardium of embryonic chick. *Circulation* 1, 1362-1368.
- BENNETT P. B., Mc KINNEY L., BEGENISICH T. and KASS R. S., 1986. Adrenergic modulation of the delayed rectifier potassium channel in calf cardiac purkinje fibres. *Biophys. J.*, 49, 839-848.
- BIRNBAUMER L., 1990. G proteins in signal transduction. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 675-705.
- BOLTON T. B., 1967. Intramural nerves in the ventricular myocardium of the domestic fowl and other animals. *Br. J. Pharmacol.* 31, 253-268.
- BROWN H. F. and NOBLE S. J., 1974. Effects of adrenaline on membrane currents underlying pacemaker activity in frog atrial muscle. *J. Physiol. (London)*, 238, 51-53p.
- CHESSWILLIAMS R., AUSTIN C. E. and OBRIEN H. L., 1991. α -adrenoceptors do not contribute to the chronotropic or inotropic responses of the avian heart to noradrenaline. *J. Auton. Pharmacol.*, 11, 27-36.
- FINGL E., WOODBRY L. A. and HECHT H. H., 1952. Effects of innervation and drugs upon direct membrane potential of embryonic chick myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 104, 103-114.
- FISCHMEISTER R. and HARTZELL H. C., 1987. Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate regulates the calcium current in single cells from frog ventricle. *J. Physiol. (London)*, 387, 453-472.

- GARGOUÏL Y. M., 1958.** Relation entre l'activité électrique cellulaire et globale du cœur et certains aspects de son métabolisme. Thèse de Doctorat d'état ès-Science, Poitiers.
- GELLES J. M. and ARONSON R. S., 1977.** Voltage clamp analysis of the effect of dopamine on the transmembrane ionic current underlying the action potential of sheep cardiac purkinje fiber. *Circ. Res.* 40, 561-566.
- GILES W., NNAKAJIMA T., ONO K., SHIBATA E. F., 1989.** Modulation of the delayed rectifier K⁺ current by isoprenaline in bull-frog atrial myocytes. *J. Physiol. (London)*, 415, 233-249.
- GILMAN A. G., 1987.** G proteins : Transducers of receptor-generated signals. *Annu. Rev. Biochem.* 56, 615-649.
- GOURDON I., POTREAU D. and RAYMOND G., 1988.** How do β -adrenoceptors modulate the delayed outward current in isolated frog atrial muscle? *J. Physiol. (London)*, 406, 206p.
- HABUCHI Y., LU L. L., KOMORI T., OKAMOTO S., NIISHIMURA M., MORIKAWA J. and YOSHIMURA M.** Does dopamine act on myocardial cells ? *Hypertens. Res.*, 1995; 18 (suppl. I): S157-S159.
- HASEGAWA S., KOTAKE H., SAITOH M., ISHIKO R., HSATOME I., YAMASAKI J., KOSAKA T., FURUSE T. and MASHIBA H., 1987.** Estimation of catecholamine potencies on the myocardium by means of a new method. *Pharmacology*, 35, 141-147.
- HSU F. Y., 1933.** The effect of adrenaline and acetylcholine on the heart rate of chick embryo. *Chin. J. Physiol.* 7, 243-252.
- JAFFE O. C., 1972.** Effect of propranolol on the chick embryo heart. *Teratology*, 5, 153-157.
- KAMEYAMA M., HOFMANN F. and TRAUTWEIN W., 1985.** On the mechanism of β -adrenergic regulation of the Ca channel in guinea pig heart. *Pflüger's Archiv.*, 405, 285-293.
- KASS R. S. and WEIGERS S. E., 1982.** The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac purkinje fibres. *J. Physiol. (London)*, 322, 541-558.
- KATO M., YAMAGUCHIH. and OCHI R., 1990.** Mechanism of adenosine-induced inhibition of calcium current in guinea pig ventricular cells. *Circ. Res.* 67, 1134-1141.
- KENNETH B. W., BEGENISICH T. B. and KASS R. S., 1989.** β -adrenergic modulation of cardiac ion channels: differential temperature sensitivity of potassium and calcium currents. *J. Gen. Physiol.*, 93, 841-854.
- LÖFFELHOLZ K. and PAPPANO A. J., 1974.** Increased sensitivity of sinoatrial pacemaker to acetylcholine and catecholamines at the onset of autonomic neuroeffector transmission in chick embryo heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 191, 479-486.
- MARKOWITZ C., 1931.** Response of explanted embryonic cardiac tissue to epinephrine and acetylcholine. *Amer. J. Physiol.* 97, 271-275.
- Mc CARTY, L. P., LEE, W. C. and SHIDEMAN, F. E., 1960.** Measurement of the inotropic effects of drugs on the innervated and non innervated embryonic chick heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 129, 315-321.
- MICHAL F., EMMETT F. and THORP R. H., 1967.** A study of drug on the developing avian cardiac muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 22, 563-570.
- MUBAGAWA K., VITES A. M. and PAPPANO A. J., 1992.** Stimulant effects of muscarinic agonists in embryonic chick ventricular muscle. are the effects mediated by protein kinase C? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260 : 1323-1330.
- OCHI R. & KAWASHIMA Y., 1990.** Modulation of slow gating process of calcium channels by isoprenaline in guinea pig ventricular cells. *J. Physiol. (London)* 324, 187-204.
- OUÉDRAOGO C. O., 1981.** Analyse électrophysiologique et pharmacologique comparée des propriétés cardiaques de quatre amines biogènes : adrénaline, dopamine, sérotonine et tryptamine. Thèse de doctorat ès Sciences université François Rabelais de Tours.
- OUÉDRAOGO C. O., GARNIER D., NARGOET J. et POURRIAS B., 1982.** Electrophysiological and pharmacological study of the inotropic effects of adrenaline, dopamine and tryptamine on frog atrial fibres. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 14, 111-121.
- OUÉDRAOGO L., 1995.** Activités électrique et mécanique du cœur embryonnaire de poulet : réactivité aux catécholamines et implication des récepteurs dopaminergiques au cours de l'ontogenèse. Thèse de doctorat de troisième cycle de Physiologie Animale. Université de Ouagadougou.
- PAFF G. H., et GLANDER T. P., 1968.** The time of appearance of sympathomimetic receptors in the embryonic chick heart. *Anat. Rec.* 160, 405.

- PAPPANO A. J., 1971.** Propranolol-insensitive effect of epinephrine on action potential repolarization in electrically driven atria of the guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 177, 85-95.
- PAPPANO A. J., 1976a.** Onset of chronotropic effects of nicotine drugs and tyramine on the sinoatrial pacemaker in chick embryo heart : Relationship to the development of autonomic neuro effector transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196, 676-684.
- PAPPANO A. J., LÖFFELHOLZ K., 1974.** ontogenesis of adrenergic and cholinergic neuroeffector transmission in chick embryo heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 191, 468-478.
- QUADBECK J. and REITER M., 1975.** Cardiac action potential and inotropic effect of noradrenaline and calcium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 286, 337-351.
- REUTER H. and SCHOLZ H., 1977.** The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. *J. Physiol. (London)*, 264, 49-62.
- REUTER H., 1967.** The dependence of slow inward current in purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration. *J. Physiol. (London)*, 192, 479-492.
- REUTER H., 1983.** Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature*, 301, 569-574.
- ROBISHOW J. and FOSTER K., 1989.** Role of G proteins in the regulation of the cardiovascular system. *Annu. Rev. Physiol.*, 51, 229-244.
- TRAUTWEIN W., CAVALIE A., FLOCKERZI V., HOFMANN F. and PELZER D., 1987.** Modulation of calcium channel function by phosphorylation in guinea pig ventricular cells and phospholipid bilayer membranes. *Circ. Res.* 61 (suppl. I) : I-17 - I-23.
- TSIEN R. W., BEAN B. P., HESS P., LANSMAN J. B., NILIUS B. and NOWYCKY M. C., 1986.** Mechanisms of calcium channel modulation by β -adrenergic agents and dihydropyridine Ca agonists. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 18, 691-710.
- TSIEN R. W., GILES W. and GREENGARD P., 1972.** Cyclic AMP mediates the effect of adrenaline on cardiac purkinje fibers. *Nature*, 240, 181-183.
- TSIEN W., 1977.** Cyclic AMP and contractile activity in heart. *Adv-cyclic Nucleotide Res.* 8, 363-420.
- VASSORT G., ROUGIER O., GARNIER D., SAUVIAT M. P., CCORABŒUF E. and GARGOUÏL Y. M., 1969.** Effects of adrenaline on membrane inward currents during the cardiac action potential. *Pflüger's Archiv.*, 309, 70-81.