

Vasopressine et angiogénèse

Gérard Alonso

UMR CNRS 5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, 34000 Montpellier, France

Reçu le 8 janvier 2009

Résumé – Chez les mammifères, la vascularisation cérébrale est mise en place au cours de la période post-natale par une angiogénèse active qui disparaît rapidement. Dans les années 70, une prolifération des astrocytes et des cellules endothéliales dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus de rats soumis à un stimulus osmotique intense avait été rapportée. En utilisant des techniques plus modernes, nous avons tout d'abord démontré que cette prolifération cellulaire induite par le stimulus osmotique correspondait essentiellement à une angiogénèse locale et que les neurones magnocellulaires de l'hypothalamus secrètent du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), un puissant facteur angiogénique, qui joue un rôle majeur dans cette angiogénèse. Nous avons ensuite démontré que l'angiogénèse induite dans les noyaux hypothalamiques était corrélée à une hypoxie tissulaire locale. Une série d'observations nous a permis d'impliquer la sécrétion dendritique d'AVP par les neurones magnocellulaires 1) chez les rats Brattleboro déficients en vasopressine (AVP), l'activation métabolique des neurones magnocellulaires de l'hypothalamus n'est pas associée à une angiogénèse, une sécrétion de VEGF et une hypoxie locales, 2) on ne détecte pas d'angiogénèse et d'hypoxie dans l'hypothalamus de rats non osmotiquement stimulés chez lesquels les taux d'AVP circulante sont augmentés par l'infusion prolongée d'AVP exogène, 3) Les artérioles irriguant le noyau supraoptique sont violemment contractées par l'application périvasculaire d'AVP, *via* la stimulation de récepteurs V_{1a}, et 4) l'hypoxie et l'angiogénèse induites par le stimulus osmotique sont inhibées par l'administration intracérébrale d'un antagoniste des récepteurs V_{1a}. En conclusion, l'ensemble de ces résultats suggère fortement que l'angiogénèse induite par le stimulus osmotique résulte d'une hypoxie tissulaire induite localement par la contraction des artérioles afférentes, elle-même sous l'effet de l'AVP sécrétée localement par les dendrites des neurones magnocellulaires.

Mots clés : Cellules endothéliales / hypothalamus / prolifération cellulaire / vasoconstriction

Abstract – Vasopressin and angiogenesis.

In adult mammals, the CNS vasculature remains essentially quiescent, excepted for specific pathologies. In the seventies, it was reported that proliferation of astrocytes and endothelial cells occurs within the hypothalamic magnocellular nuclei when strong metabolic activation of the vasopressinergic and oxytocinergic neurons was induced by prolonged hyperosmotic stimulation. Using more appropriate techniques, we first demonstrated that in these nuclei, the proliferative response to osmotic stimulus is essentially associated with local angiogenesis. We then showed that hypothalamic magnocellular neurons express vascular endothelial growth factor (VEGF), a potent angiogenic factor, that plays a major rôle in the angiogenesis induced by osmotic stimuli. We then demonstrated a correlation between increased VEGF secretion and local hypoxia. In AVP-deficient Brattleboro rats, the dramatic activation of magnocellular hypothalamic neurons failed to induce hypoxia, VEGF expression or angiogenesis suggesting a major role of hypothalamic AVP. Lastly we showed that 1) hypoxia and angiogenesis were not observed in non-osmotically stimulated Wistar rats in which circulating AVP was increased by the prolonged infusion of exogenous AVP, 2) contractile arterioles afferent to the magnocellular nuclei were strongly constricted by the perivascular application of AVP *via* V1a receptors (V1a-R) stimulation, and 3) following

the intracerebral administration of selective V1a-R antagonist to osmotically stimulated rats, hypothalamic hypoxia and angiogenesis were inhibited. Together, these data strongly suggest that the angiogenesis induced by osmotic stimulation relates to tissue hypoxia resulting from the constriction of local arterioles, *via* the stimulation of perivascular V1a-R by AVP locally released from dendrites.

Key words: Endothelial cells / hypothalamus / proliferation

L'irrigation du cerveau est assurée par un réseau anastomosé de capillaires sanguins, plus ou moins dense suivant les régions cérébrales. Les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus qui secrètent au niveau de la posthypophyse les neurohormones vasopressine et ocytocine présentent une densité particulièrement élevée de capillaires qui leur apportent les nutriments et notamment le glucose nécessaire à leur intense activité métabolique (Ambach & Palkovits, 1974; Badaut *et al.*, 2000). Des études antérieures ont suggéré qu'une stimulation chronique de certains systèmes neuronaux est susceptible de modifier localement l'irrigation sanguine par une néovascularisation (Black *et al.*, 1987; Swain *et al.*, 2003). Il est connu que l'activité des neurones magnocellulaires de l'hypothalamus est fortement stimulée par des stimuli osmotiques prolongés (Hatton, 1998). Il y a plus de trente ans, il avait été rapporté que l'activation de ces neurones par un stimulus osmotique prolongé augmentait localement la prolifération des astrocytes et des cellules endothéliales (Paterson & Leblond, 1977). Nous avons donc voulu savoir si cette réponse proliférative correspondait à une angiogenèse et caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu.

La prolifération cellulaire induite par le stimulus osmotique correspond à une angiogenèse

Des rats adultes ont été soumis à un stimulus osmotique chronique en leur fournissant de l'eau de boisson salée (NaCl 2 %) pendant une durée variable et ont reçu une injection de bromodéoxyuridine (BrdU, un marqueur de la prolifération cellulaire) 2 à 5 heures avant leur fixation. Une importante prolifération cellulaire est détectée dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus incluant les noyaux supraoptiques (NSO), paraventriculaires (NPV) et les divers noyaux accessoires dispersés entre les NSO et NPV. Cette prolifération cellulaire apparaît rapidement après le début du stimulus (2 jours), elle se maintient pendant des stimuli prolongés (jusqu'à 9 jours), et elle est rapidement réversible (disparaît dès 1 jour après la suppression de sel dans l'eau de boisson) (Fig. 1A-E). Dans un premier temps, nous avons tenté de déterminer si les proliférations cellulaires apparaissant dans des conditions

de stimulus osmotique concernaient les différents types de cellules gliales présents dans les noyaux hypothalamiques. Pour cela nous avons combiné la détection du BrdU et de différents marqueurs de ces cellules sur des coupes de cerveau de rats stimulés par boisson d'eau salée pendant 6 jours. Nous avons montré que le BrdU n'est pas associé avec les cellules gliales présentes dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus, incluant les astrocytes (marqués par un anticorps anti-GFAP : *Glial Fibrillary Acidic Protein*), les précurseurs des oligodendrocytes (marqués par un anticorps anti-NG2), et les cellules microgliales (marquées par la lectine ISO-B4).

Nous avons donc vérifié si la prolifération cellulaire détectée dans les noyaux hypothalamiques était associée à une angiogenèse, c'est-à-dire correspondait à une prolifération de cellules endothéliales vasculaires pré-existantes. La détection combinée du BrdU et de marqueurs spécifiques des vaisseaux du rat (EBA : *Endothelial Brain barrier Antigen* et RECA : *Rat Endothelial Cell Antigen*) a en effet montré que cette prolifération cellulaire concernait majoritairement les cellules endothéliales formant les capillaires de ces noyaux hypothalamiques (Fig. 1G-H). L'induction d'une angiogenèse locale a été confirmée par l'apparition de marqueurs embryonnaires dans les vaisseaux des noyaux hypothalamiques : la vimentine et la nestine augmentent considérablement après le stimulus osmotique. Il est intéressant de noter qu'une telle prolifération des cellules endothéliales des noyaux hypothalamiques avait déjà été décrite il y a plus de 30 ans par radioautographie à l'aide de thymidine tritiée (Paterson & Leblond, 1977), mais oubliée ensuite.

L'angiogenèse induite par le stimulus osmotique est associée à l'expression neuronale de VEGF

L'étape suivante de notre travail a été de tenter d'identifier les facteurs cellulaires susceptibles d'induire une angiogenèse locale. En utilisant nos moyens morphologiques, nous nous sommes intéressés aux différents facteurs angiogéniques présents dans les noyaux hypothalamiques. Le premier d'entre eux a été l'IGF1 (*Insulin-like Growth Factor*). Nous avons

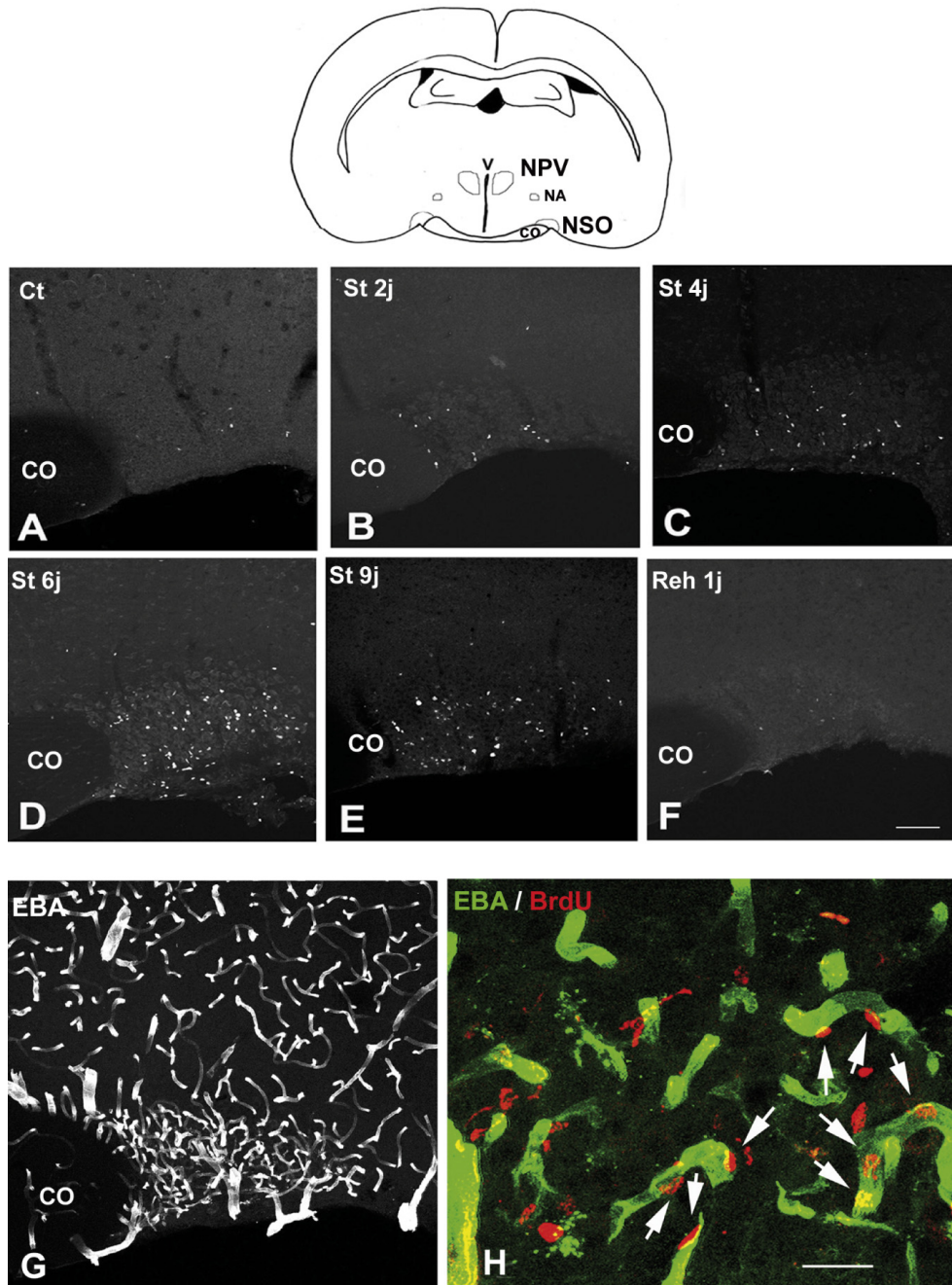


Fig. 1. Le stimulus osmotique induit une angiogenèse localisée aux noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus. Le BrdU a été injecté à des rats contrôles, buvant une solution salée à 2 % pendant 2 à 9 jours, ou réhydratés pendant 1 jour après 6 jours de stimulus osmotique. Les rats ont été fixés 5 heures après l'injection de BrdU. **A-F** : détection immunocytochimique du BrdU dans le NSO des différents animaux montrant que le nombre de noyaux BrdU+ augmente sélectivement dans le NSO avec la durée du stimulus osmotique (A-E), et qu'il diminue brusquement après un seul jour de réhydratation (F). Le schéma illustre la localisation anatomique du NSO et des autres noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus. **G-H** : détection immunocytochimique des vaisseaux (marqués par un anticorps anti-EBA) montrant qu'ils présentent une forte densité à l'intérieur du NSO (G) et qu'ils sont associés à la majorité des noyaux BrdU+ détectés après 6 jours de stimulus osmotique (H). BrdU : bromodéoxyuridine; co : chiasma optique; ct : contrôle; EBA : *Endothelial Barrier Antigen*; Reh : réhydraté; St : osmotiquement stimulé. Barres des grossissements : 100 μm dans F (pour A-F), 25 μm dans H (pour G-H).

montré par immunohistochimie qu'il était bien présent dans les neurones magnocellulaires et localisé dans les granulations neurosécrétoires, tant au niveau des corps cellulaires que des terminaisons posthypophysaires. Ce facteur trophique peptidique est donc bien co-sécrété avec les neurohormones en cas de stimulus osmotique. Cependant, son implication dans l'angiogenèse apparaissant dans les noyaux hypothalamiques est peu probable. En effet, en cas de stimulus osmotique il n'y a pas d'angiogenèse dans la posthypophyse alors que l'IGF1 contenu dans les granulations neurosécrétoires est abondamment sécrété autour des vaisseaux de cet organe. Nous nous sommes donc ensuite intéressé au VEGF qui est le facteur angiogénique majeur dans de nombreux tissus (Leung *et al.*, 1989; Ferrara & Davis-Smith, 1997). Nous avons constaté que le VEGF est déjà présent dans les neurones magnocellulaires à vasopressine et ocytocine dans les conditions basales, mais qu'il augmente considérablement dans des conditions de stimulus osmotique (Fig. 2A). Par immunocytochimie en microscopie électronique, nous avons constaté que le VEGF n'est pas localisé dans les grains de neurosécrétion mais dans des vésicules proches de l'appareil de Golgi et qu'il est totalement indétectable dans la posthypophyse. Ceci permet de penser que, contrairement à l'IGF1, le VEGF neuronal n'est pas co-exporté avec l'ocytocine et la vasopressine vers la posthypophyse et que sa sécrétion locale peut induire une angiogenèse limitée aux noyaux hypothalamiques. Nous avons de plus montré qu'un traitement chronique par la dexaméthasone (un analogue des corticostéroïdes inhibant la synthèse du VEGF, 5 mg/kg pendant 6 jours) diminue l'expression de VEGF et la prolifération cellulaire dans l'hypothalamus des animaux osmotiquement stimulés (Fig. 2A-D). Enfin, chez des rats osmotiquement stimulés, nous avons administré localement un anticorps neutralisant anti-VEGF (Kitamoto *et al.*, 1997) au moyen d'une minipompe osmotique Alzet connectée à une canule implantée au dessus d'un des deux NSO. On constate que chez ces rats, la prolifération cellulaire dans le NSO diminue fortement du côté injecté (Fig. 2E-H), alors qu'elle persiste dans le NSO controlatéral (où il n'y a pas de diffusion de l'anti-VEGF). L'ensemble de ces données indique que le VEGF sécrété par les neurones magnocellulaires joue un rôle majeur dans les mécanismes d'angiogenèse locale déclenchée par le stimulus osmotique (Alonso *et al.* 2005).

L'angiogenèse induite par le stimulus osmotique est associée à une hypoxie locale

La question qui se posait alors était celle du lien entre le stimulus osmotique et l'augmentation de

VEGF. Il est maintenant bien démontré que, dans la plupart des tissus, le facteur déclenchant majeur de la synthèse du VEGF est l'hypoxie, *via* l'activation d'un facteur de transcription HIF1- α (*Hypoxia Inducible Factor*; Kuo *et al.*, 1999; Jewell *et al.*, 2001). Nous avons donc recherché si un stimulus osmotique chronique induisait une hypoxie dans les sites d'angiogenèse. Pour cela nous avons utilisé le kit hypoxyprobe-1 (Chemicon) qui permet facilement de détecter l'hypoxie tissulaire, y compris dans le cerveau. Chez les rats osmotiquement stimulés, nous avons mis en évidence une forte hypoxie, essentiellement localisée dans les noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus montrant une forte augmentation de VEGF (Fig. 3A-D). Nous avons également montré une accumulation nucléaire d'HIF1- α dans ces noyaux hypothalamiques. Ces résultats permettent donc de penser que lors d'un stimulus osmotique, l'hypoxie est bien responsable de la synthèse du VEGF dans les noyaux hypothalamiques, par l'intermédiaire du facteur de transcription HIF1- α .

La vasopressine joue un rôle majeur dans les mécanismes d'hypoxie et d'angiogenèse induits par le stimulus osmotique

Comment alors relier le stimulus osmotique à l'hypoxie? Deux conséquences majeures du stimulus osmotique sont 1) l'activation fonctionnelle des neurones hypothalamiques à vasopressine, et 2) la sécrétion massive de cette hormone, dans la circulation générale au niveau des terminaisons axonales de la posthypophyse, mais également dans l'espace inter-cellulaire péri-dendritique au niveau des noyaux hypothalamiques (Ludwig *et al.*, 1994). Ces deux mécanismes sont susceptibles d'entraîner une hypoxie tissulaire : 1) l'activation fonctionnelle des neurones magnocellulaires peut induire une sur-consommation locale d'oxygène, et 2) la vasopressine est un puissant vasoconstricteur qui peut modifier localement la circulation sanguine, et donc l'apport en oxygène. Les rats Brattleboro sont une souche de rats génétiquement incapables de synthétiser la vasopressine (Schmale *et al.*, 1984). Du fait de la non réabsorption de l'eau au niveau rénal (*via* l'action de la vasopressine sur les récepteurs V₂ des tubules rénaux), ces rats sont dans un état de stimulus osmotique permanent, aboutissant à l'activation fonctionnelle chronique des neurones hypothalamiques magnocellulaires osmosensibles. Nous avons montré que malgré cette activation, aucune hypoxie et/ou angiogenèse n'est observée dans les noyaux hypothalamiques des rats Brattleboro dont les neurones synthétisent peu de

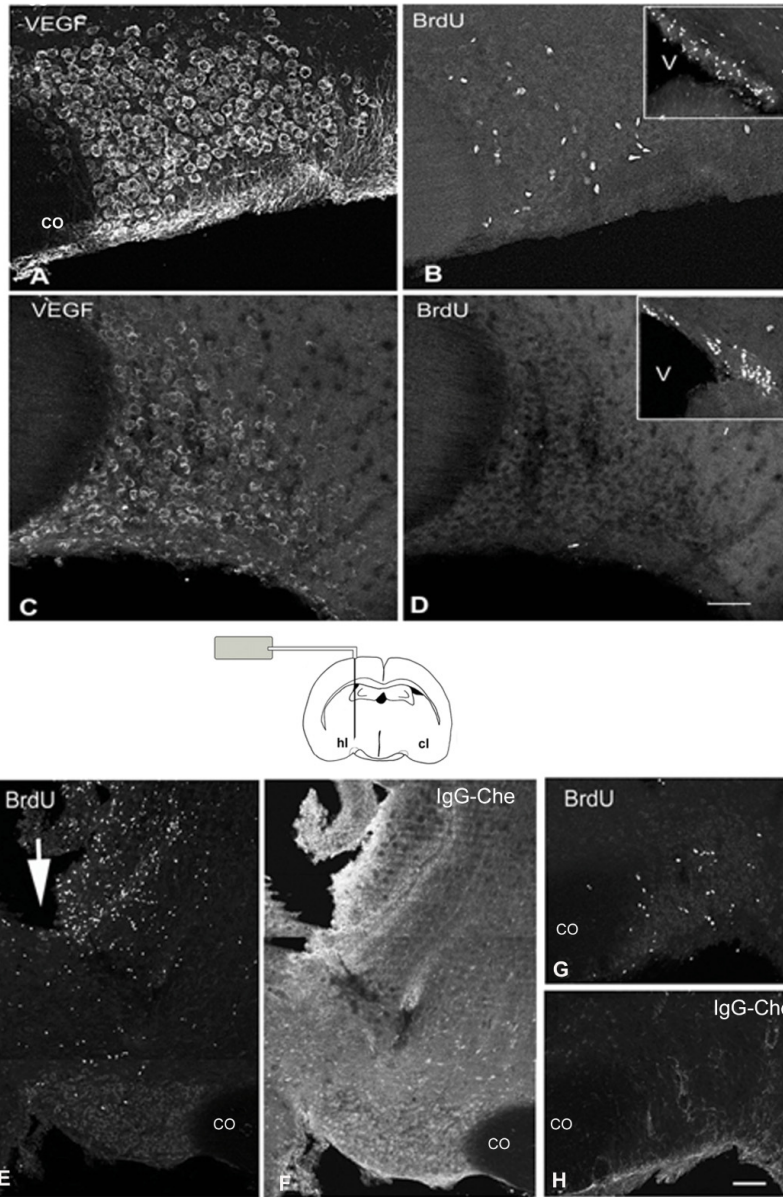


Fig. 2. Le VEGF neuronal joue un rôle majeur dans l'angiogenèse induite par le stimulus osmotique. **A-D** : Le facteur angiogénique VEGF et le BrdU ont été détectés simultanément dans des coupes de cerveau de rats osmotiquement stimulés soit non traités, ou ayant reçu des injections journalières de dexaméthasone (un inhibiteur de la synthèse de VEGF, 5 mg/kg pendant 6 jours) et fixés 5 heures après une injection de BrdU. Alors que le VEGF est abondamment exprimé dans le NSO du rat non traité qui contient de nombreux noyaux BrdU+ (A-B), il est indétectable dans le NSO du rat traité à la dexaméthasone qui ne contient plus de noyaux BrdU+ (C-D). Les fenêtres en B et D montrent que le traitement à la dexaméthasone n'affecte pas la prolifération cellulaire dans la zone germinative du ventricule latéral qui ne contient pas de cellules exprimant le VEGF. **E-H** : le BrdU et les IgG de chèvre ont été détectés simultanément dans des coupes de cerveau de rats osmotiquement stimulés recevant une infusion intracérébrale soit d'un anticorps neutralisant anti-VEGF fait chez la chèvre (E-F), soit du PBS (G-H). La prolifération cellulaire est inhibée dans le NSO situé sous le site d'injection (flèche en E), alors qu'elle est importante dans le NSO contro-latéral (G). La détection des IgG de chèvre permet de voir que l'anticorps anti-VEGF a diffusé dans le NSO homolatéral (F), alors qu'il est indétectable dans le NSO opposé à l'injection (H). Le schéma illustre le mode d'infusion intracérébrale utilisé : une pompe osmotique contenant l'anticorps anti-VEGF ou le solvant est connectée à une canule métallique qui est implantée au dessus d'un des deux NSO. BrdU : bromodésoxyuridine; co : chiasma optique; IgG-Chèvre : anti-immunoglobuline de chèvre; NSO : noyau supraoptique; PBS : phosphate buffer saline. Barres des grossissements : 100 μ m en D et H (pour A-D et E-H).

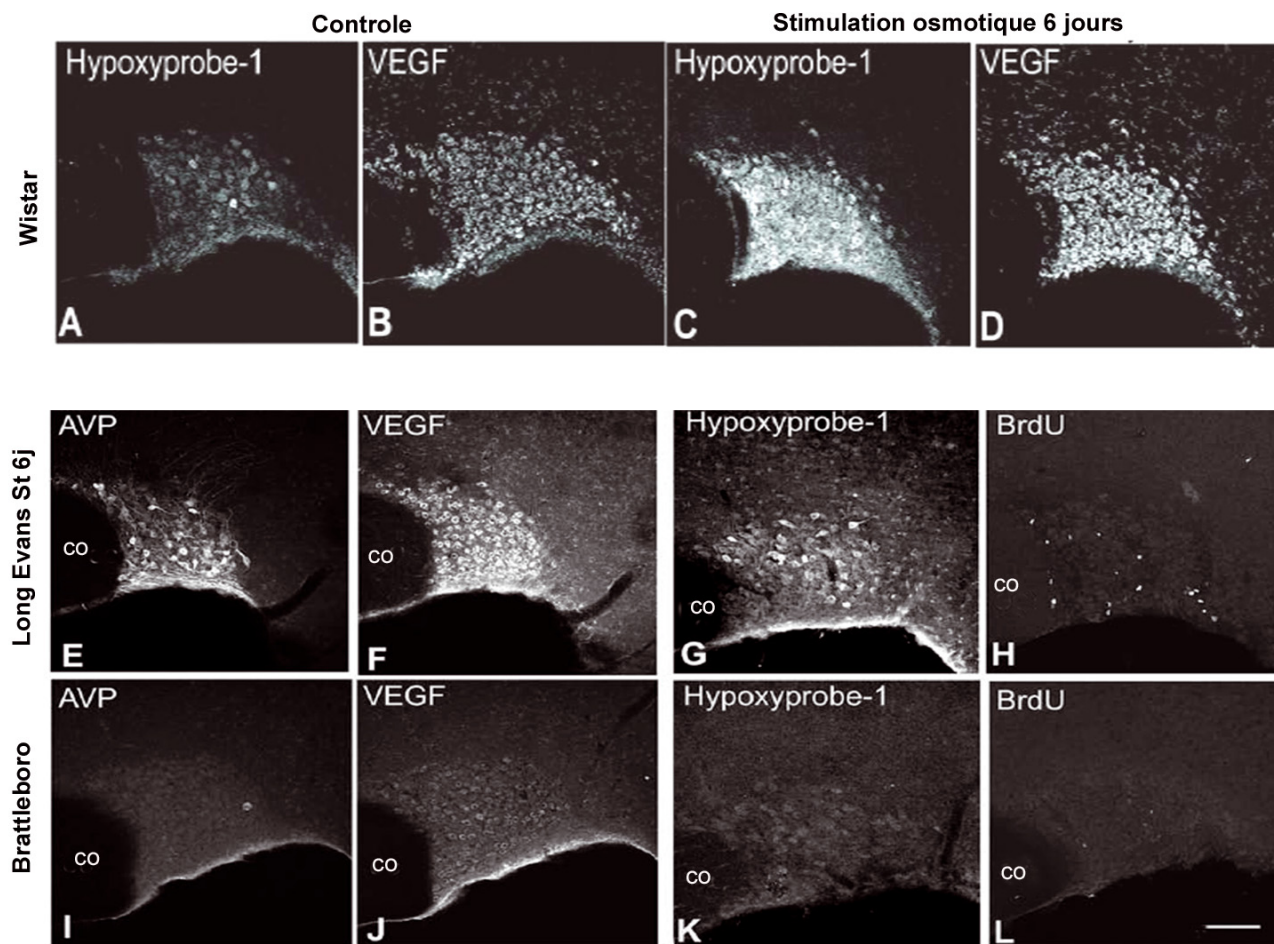


Fig. 3. La sécrétion neuronale de VEGF est associée à une hypoxie et à la sécrétion de vasopressine. Hydrochlorure de pimonidazole et BrdU ont été injectés à des rats avant leur fixation et des coupes de cerveau ont été traitées par des anticorps anti hydroxyprobe-1 (permettant de détecter l'hypoxie tissulaire), VEGF, AVP, et BrdU. **A-D** : chez des rats Wistar osmotiquement stimulés depuis 6 jours, les marquages hypoxyprobe-1 et VEGF sont fortement augmentés dans le NSO par rapport aux animaux contrôles non stimulés (CD *vs.* AB). **E-L** : Les NSO des rats Long Evans renferment de nombreux neurones contenant de l'AVP (E), qui est indétectable dans les NSO des rats Brattleboro (Long Evans mutants, I). Après un stimulus osmotique prolongé, un fort marquage par les anticorps anti-VEGF, Hypoxyprobe-1 et BrdU est détecté dans les NSO des rats Long Evans (E-H), mais pas dans ceux des rats Brattleboro (I-L). AVP : arginine vasopressine ; BrdU : bromodéoxyuridine ; NSO : noyau supraoptique ; VEGF : vascular endothelial growth factor. Barre des grossissements : 100 μm en L (pour A-L).

VEGF (Alonso *et al.*, 2008) (Fig. 3E-L). Ces résultats indiquent que l'hypoxie détectée localement après stimulus osmotique n'est pas liée à l'augmentation de l'activité fonctionnelle des neurones magnocellulaires. En revanche ces résultats suggèrent fortement que la vasopressine est directement impliquée dans les mécanismes d'hypoxie et d'angiogenèse induits par le stimulus osmotique. Nous avons donc vérifié l'effet d'une augmentation massive de la vasopressine circulante, indépendamment d'une activation des neurones à vasopressine. Pour cela des pompes osmotiques contenant des fortes doses de

vasopressine ont été implantées à des rats normalement hydratés (aboutissant, après 6 jours d'implantation, à des concentrations plasmatiques de vasopressine 3 à 20 fois plus fortes que chez les rats contrôles). Chez ces animaux, aucune hypoxie ni angiogenèse n'a été détectée dans l'hypothalamus, indiquant que la vasopressine circulante n'est pas impliquée dans ces mécanismes. Il est bien démontré que, en dehors d'une libération massive de la vasopressine dans les vaisseaux de la posthypophyse, les neurones vasopressine activés sécrètent également la vasopressine localement, au niveau de leurs prolongements dendritiques

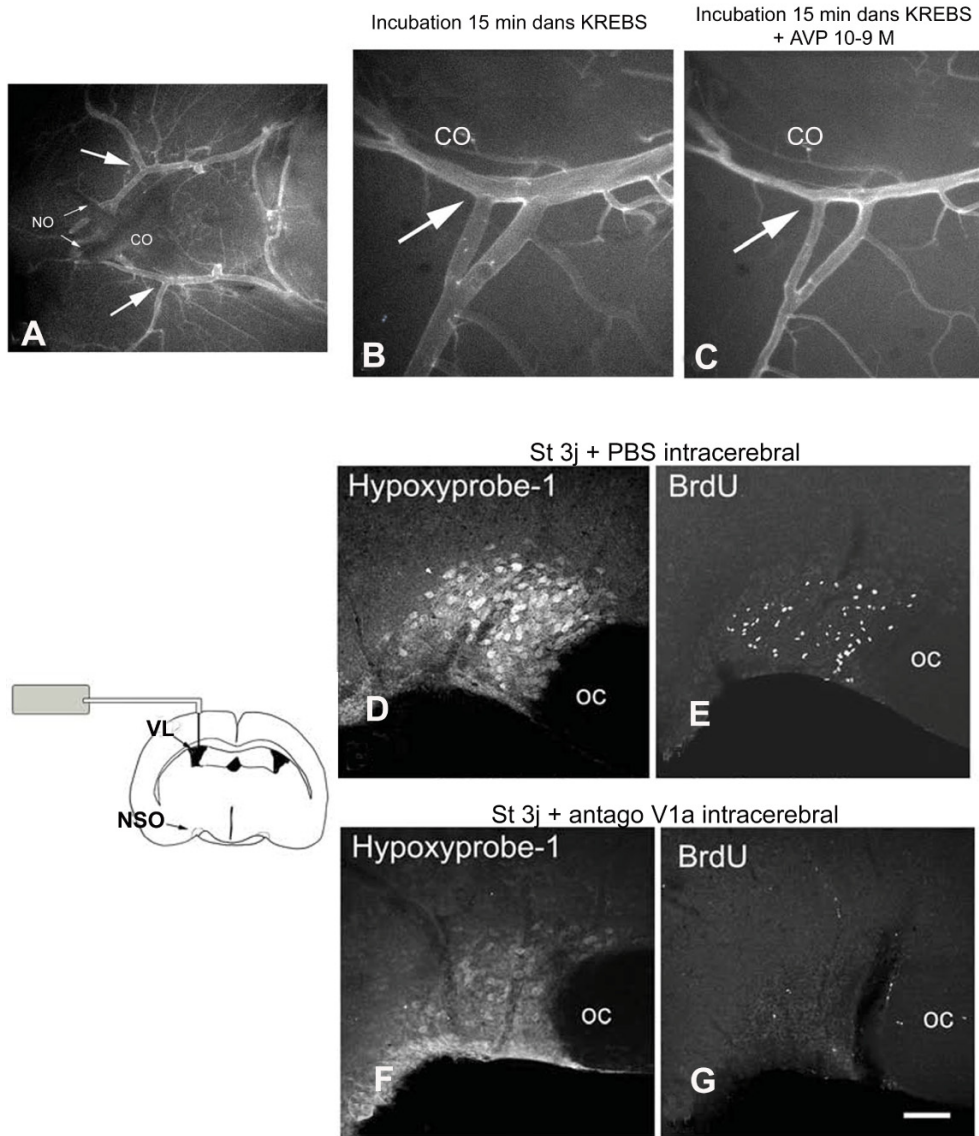


Fig. 4. L'hypoxie induite par le stimulus osmotique est associée à un effet vasoconstricteur local de la vasopressine via l'activation du récepteur V_{1a} . **A-C** : Après anesthésie, les vaisseaux cérébraux ont été marqués par une injection intra-aortique de PBS suivi d'une lectine (WGA) couplée à la rhodamine. Le cerveau a été disséqué, collé sur sa partie dorsale dans une boîte de Pétri remplie d'un tampon (Krebs) oxygéné, et placé sous une loupe à fluorescence équipée d'une caméra CCD. L'observation de la surface ventrale d'un cerveau à faible grossissement (A) révèle l'organisation des artéριοles afférentes à l'hypothalamus (A). L'observation à plus fort grossissement montre que les artéριοles afférentes au NSO (flèches en B et C) sont fortement contractées lorsque le cerveau est incubé en présence de concentrations physiologiques (10^{-9} M) d'AVP. **D-G** : Hydrochlorure de pimonidazole et BrdU ont été injectés avant leur fixation à des rats osmotiquement stimulés recevant une infusion intracérébrale de PBS contenant (F-G) ou pas (D-E) un antagoniste du récepteur V_{1a} de la vasopressine. Des coupes adjacentes de cerveau traitées par des anticorps anti-hypoxyprobe-1 et BrdU montrent que l'hypoxie et la prolifération cellulaire détectées dans le NSO du rat contrôlé (D-E) sont fortement inhibées chez le rat recevant l'antagoniste du récepteur V_{1a} (FG). Le schéma illustre le mode d'infusion intracérébrale utilisé : une pompe osmotique contenant le PBS avec ou sans l'antagoniste du récepteur V_{1a} est connectée à une canule métallique qui est implantée dans le ventricule latéral. AVP : arginine vasopressine ; Co : chiasma optique ; NSO : noyau supraoptique ; NO : nerf optique ; PBS : phosphate buffer saline ; St : stimulation osmotique ; VL : ventricule latéral. Barre des grossissements : 100 μ m (pour B-G).

(Ludwig *et al.*, 1994). C'est le rôle éventuel de cette sécrétion dendritique de vasopressine que nous avons recherché dans la dernière partie de notre travail.

Les artérioles afférentes aux noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus sont contractées par la vasopressine sécrétée localement par les dendrites

L'hypothalamus (comme le reste du cerveau) est divisé en unités fonctionnelles qui sont irriguées par une artériole afférente, de nombreux capillaires anastomosés, et une veine éfférente. Dans les conditions physiologiques basales, la circulation sanguine (et l'apport d'oxygène) à l'intérieur d'une unité est modulée localement par la régulation du diamètre de l'artériole afférente. Il est connu que la vasopressine est un puissant vasoconstricteur, *via* son action sur les récepteurs V_{1a} des cellules musculaires lisses péri-vasculaires (Fernandez *et al.*, 2001). Dans un premier temps, nous avons montré en microscopie photonique et électronique que les artérioles afférentes aux NSO étaient étroitement entourées par des dendrites contenant de la vasopressine. Nous avons ensuite vérifié si ces artérioles pouvaient être contractées par la vasopressine. En effet, du fait de l'existence de la barrière hémato-encéphalique, les cellules musculaires lisses entourant les artérioles intracérébrales n'ont pas accès à la vasopressine circulante. Nous avons tout d'abord démontré *ex vivo* que les artérioles afférentes aux NSO sont très fortement contractées par l'application péri-vasculaire de vasopressine (Fig. 4A-C) et que cette vasoconstriction est inhibée par l'application préalable d'un antagoniste spécifique des récepteurs V_{1a} . Nous avons complété ces résultats par une approche *in vivo* basée sur l'administration intracérébrale d'un antagoniste des récepteurs V_{1a} . Nous avons ainsi montré que l'infusion intraventriculaire d'un tel antagoniste chez des rats osmotiquement stimulés (*via* une canule connectée à une pompe osmotique implantée dans le ventricule latéral) inhibe l'hypoxie et l'angiogenèse dans les noyaux hypothalamiques (Fig. 4D-G).

En conclusion on peut émettre l'hypothèse suivante : 1) au cours du stimulus osmotique l'activation des neurones à vasopressine provoque la libération de vasopressine au niveau de leurs prolongements dendritiques, 2) cette vasopressine sécrétée localement entraîne la contraction des artérioles afférentes se trouvant à proximité, 3) cette vasoconstriction engendre une hypoxie dans les noyaux hypothalamiques contenant les neurones à vasopressine, 4) l'hypoxie stimule la sécrétion de VEGF *via* l'activation du facteur de transcription HIF-1- α et 5) la sécrétion locale

de VEGF déclenche une angiogenèse qui aboutit à la formation de nouveaux capillaires. De façon surprenante, le volume de ces neurones, et par conséquent celui des noyaux hypothalamiques correspondants, augmente de façon considérable au cours d'un stimulus osmotique (environ 2 fois après un stimulus de 7 jours, Zhang *et al.*, 2001). On peut donc raisonnablement penser que la finalité de cette cascade d'événements cellulaires déclenchée par un stimulus osmotique prolongé est de maintenir une irrigation vasculaire dense dans tout le volume des noyaux hypothalamiques.

Références

- Alonso G., Gallibert E., Duvoid-Guillou A., Vincent A. Hyperosmotic stimulus induces reversible angiogenesis within the hypothalamic magnocellular nuclei, of the adult rat : a potential rôle for neuronal vascular endothelial growth factor. *BMC Neurosci*, 2005, 6, 20.
- Alonso G., Gallibert E., Lafont C., Guillon G. Intra-hypothalamic angiogenesis induced by osmotic stimuli correlates with local hypoxia: a potential rôle of confined vasoconstriction induced by dendritic secretion of vasopressin. *Endocrinology*, 2008, 149, 4279–4288.
- Ambach G., Palkovits M. Blood supply of the rat hypothalamus.II. Nucleus paraventricularis. *Acta Morphol Acad Sci Hung*, 1974, 22, 311–320.
- Badaut J., Nehlig A., Verbavatz J., Stoeckel M., Freund-Mercier M.J., Lasbennes F. Hypervascularization in the magnocellular nuclei of the rat hypothalamus: relationship with the distribution of aquaporin-4 and markers of energy metabolism. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12, 960–969.
- Black J.E., Sirevaag A.M., Greenough W.T. Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex. *Neurosci Lett*, 1987, 83, 351–355.
- Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, 1997, 18, 4–25.
- Fernandez N., Martinez M.A., Garcia-Villalon A.L., Monge L., Dieguez G. Cerebral vasoconstriction produced by vasopressin in conscious goats: role of vasopressin V(1) and V(2) receptors and nitric oxide. *Br J Pharmacol*, 2001, 132, 1837–1844.
- Hatton G.I., Li Z.H. Neurophysiology of magnocellular neuroendocrine cells: recent advances. *Prog Brain Res*, 1998, 119, 77–99.
- Jewell U.R., Kvietikova I., Scheid A., Bauer C., Wenger R.H., Gassmann M. Induction of HIF-1 α in response to hypoxia is instantaneous. *Faseb J*, 2001, 15, 1312–1314.
- Kitamoto Y., Tokunaga H., Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis. *J Clin Invest*, 1997, 99, 2351–2357.
- Kuo N.T., Benhayon D., Przybylski R.J., Martin R.J., LaManna J.C. Prolonged hypoxia increases vascular

- endothelial growth factor mRNA and protein in adult mouse brain. *J Appl Physiol*, 1999, 86, 260–264.
- Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 1989, 246, 1306–1309.
- Ludwig M., Callahan M.F., Neumann I., Landgraf R., Morris M. Systemic osmotic stimulation increases vasopressin and oxytocin release within the supraoptic nucleus. *J Neuroendocrinol*, 1994, 6, 369–373.
- Paterson J.A., Leblond C.P. Increased proliferation of neuroglia and endothelial cells in the supraoptic nucleus and hypophysial neural lobe of young rats drinking hypertonic sodium chloride solution. *J Comp Neurol*, 1977, 175, 373–390.
- Schmale H., Ivell R., Breindl M., Darmer D., Richter D. The mutant vasopressin gene from diabetes insipidus (Brattleboro) rats is transcribed but the message is not efficiently translated. *Embo J*, 1984, 3, 3289–3293.
- Swain R.A., Harris A.B., Wiener E.C., Dutka M.V., Morris H.D., Theien B.E., Konda S., Engberg K., Lauterbur P.C., Greenough W.T. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 2003, 117, 1037–1046.
- Zhang B., Glasgow E., Murase T., Verbalis J.G., Gainer H. Chronic hypoosmolality induces a selective decrease in magnocellular neurone soma and nuclear size in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *J Neuroendocrinol*, 2001, 13, 29–36.