

Peptide natriurétique auriculaire et monoxyde d'azote : liens possibles entre l'hypertension artérielle et l'obésité? Étude de modèles génétiques de l'hypertension

par
Evelyne Morin

Département des Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences
en Sciences biomédicales

Avril 2007



2007
1/40



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Peptide natriurétique auriculaire et monoxyde d'azote : liens possibles entre l'hypertension artérielle et l'obésité? Étude de modèles génétiques de l'hypertension

présenté par
Evelyne Morin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Ashok Srivastava
Président-rapporteur

Johanne Tremblay
Directrice de recherche

Michèle Brochu
Membre du jury

Le peptide natriurétique auriculaire (ANP) et le monoxyde d'azote (NO) sont des régulateurs de la pression artérielle récemment reliés au métabolisme des lipides. Hypothèse : ANP et NO sont des liens entre l'hypertension et l'obésité. Méthodologie : Différents paramètres métaboliques et rénaux sont comparés en condition basale et en réponse à l'ANP et au nitroprussiate de sodium (SNP, donneur de NO) chez deux modèles génétiques hypertendus, SHR et Dahl sensible au sel, sous diète normale ou riche en gras/sucrose (HF/S). L'impact de deux segments chromosomiques sur ces paramètres est aussi étudié à l'aide de souches congéniques. Objectifs : Déterminer si le degré d'obésité plus important conféré par le segment RNO20 de la souche normotendue BN.Lx affecte les réponses à l'ANP et au NO chez SHR et si le segment de la souche normotendue MNS contenant les récepteurs de l'ANP et du NO modifie ces réponses chez Dahl sous les deux diètes. Résultats : RNO20 inverse ou abolit les effets positifs de l'ANP sur les paramètres métaboliques et rénaux chez SHR sous les deux diètes et fait disparaître ceux du SNP sous HF/S. Chez la souche Dahl congénique, chez qui une tendance à l'obésité est observée sous HF/S, la réponse à l'ANP est affectée négativement par le segment introduit sous diète normale, tandis que celle du SNP est modifiée sous les deux diètes. Conclusion : Les systèmes ANP et NO sont modifiés par et causent un degré d'obésité plus important et peuvent donc être proposés comme liens entre l'hypertension et l'obésité.

Mots-clés : *Syndrome métabolique, diète, génétique, résistance à l'insuline, métabolisme des lipides, diurèse, natriurèse*

Atrial natriuretic peptide (ANP) and nitric oxide (NO) are two regulators of blood pressure recently involved in lipid metabolism. Hypothesis : ANP and NO are links between hypertension and obesity. Methods : Several metabolic and renal parameters were compared in basal state and in response to ANP and sodium nitroprusside (SNP, a NO donor) in two genetic models of hypertension, the SHR rat and the Dahl salt-sensitive rat, fed a normal or high fat/sucrose diet (HF/S). The influence of two chromosomal segments on these parameters was also studied using congeneric strains. Objectives : Determine if the greater obesity degree caused by the RNO20 segment of the BN.Lx normotensive strain affects ANP and NO responses in SHR and if the chromosomal region of the Milan normotensive strain (MNS) containing ANP and NO receptors modifies their responses in Dahl on both diets. Results : RNO20 reversed or abolished ANP positive effects on SHR metabolic and renal parameters on both diets and abolished SNP effects on HF/S. In the Dahl congeneric strain, in which a higher susceptibility to develop obesity was observed on HF/S, the response to ANP was negatively influenced by the MNS segment on normal diet whereas SNP effects were modified on both diets. Conclusion : ANP and NO systems are modified by and promote obesity and thus can be proposed as hormonal links between hypertension and obesity.

Keywords : *Metabolic syndrome, diet, genetic, insulin resistance, lipid metabolism, diuresis, natriuresis*

RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES FIGURES.....	xi
ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	xiii
DÉDICACE.....	xvi
REMERCIEMENTS.....	xvii
1 INTRODUCTION.....	1
2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1 Anatomie et fonction du système cardiovasculaire.....	3
2.2 Régulation hormonale de la pression artérielle.....	4
2.2.1 Système nerveux sympathique.....	4
2.2.2 Système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS).....	5
2.2.3 Hormone anti-diurétique.....	6
2.2.4 Peptides natriurétiques.....	7
2.2.4.1 Le peptide natriurétique auriculaire (ANP).....	7
2.2.5 Système du monoxyde d'azote (NO).....	9
2.3 Voie de signalisation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).....	10
2.4 Anatomie et rôle du rein dans le contrôle de la pression artérielle.....	11
2.5 Hypertension artérielle.....	12
2.5.1 Prévalence et types.....	12
2.5.2 Mécanismes impliqués.....	13
2.5.2.1 Hypertension artérielle et ANP.....	14
2.5.2.2 Hypertension artérielle et NO.....	15
2.5.3 Complications.....	15
2.6 Morphologie et fonction physiologique du tissu adipeux.....	16
2.7 Régulation de la masse adipeuse.....	17
2.7.1 Lipolyse.....	17

2.7.3.3 Adiponectine	20
2.7.3.4 Angiotensine II et Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).....	21
2.7.3.5 Glucocorticoïdes.....	21
2.7.3.6 Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α).....	23
2.8 Obésité et syndrome métabolique.....	24
2.8.1 Prévalence.....	24
2.8.2 Mécanismes impliqués.....	25
2.8.3 Complications.....	26
2.8.4 Obésité et hypertension artérielle: proposition de l'ANP et du NO comme liens entre ces deux maladies.....	26
2.9 Modèles animaux et congénie.....	29
2.9.1 Brown Norway congénie (BN.Lx).....	31
2.9.2 Rat spontanément hypertendu (SHR).....	31
2.9.3 Rat spontanément hypertendu congénie 1N (SHR-1N).....	32
2.9.4 Dahl sensible au sel (DSS ou S).....	33
2.9.5 Dahl congénie (C2S.M9 ou SM9).....	33
2.10 Hypothèses et objectif de l'étude.....	35
3 MÉTHODOLOGIE.....	36
3.1 Animaux.....	36
3.2 Matériel.....	36
3.3 Méthode.....	37
3.3.1 Protocoles expérimentaux.....	37
3.3.1.1 Protocole « Métabolique ».....	37
3.3.1.2 Protocole « Excrétion urinaire ».....	38
3.3.2 Mesure de la lipolyse dans le tissu adipeux épидидymal.....	39
3.3.3 Mesure de la lipogénèse dans le tissu adipeux épидидymal.....	39
3.4 Analyses statistiques.....	40
4 RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	43
4.1 Valeurs pondérales.....	43

4.2 Concentrations sanguines.....	51
4.2.1 Comparaison des concentrations sanguines basales des souches étudiées sous diète normale.....	51
4.2.2 Effet de la diète HF/S sur les concentrations sanguines basales des souches étudiées.....	52
4.2.3 Effet de l'ANP sur les concentrations sanguines basales.....	54
4.2.3.1 Diète normale.....	55
4.2.3.2 Diète HF/S.....	56
4.2.4 Effet du SNP sur les concentrations sanguines basales.....	57
4.2.4.1 Diète normale.....	57
4.2.4.2 Diète HF/S.....	58
4.2.5 Différence de réponse des deux systèmes régulateurs ANP et NO entre les souches étudiées.....	59
4.3 Tolérance au glucose et sensibilité à l'insuline.....	69
4.3.1 Comparaison de la tolérance au glucose des souches étudiées sous diète normale.....	69
4.3.2 Effet de la diète HF/S sur la tolérance au glucose des souches étudiées.....	69
4.3.3 Comparaison de la sensibilité à l'insuline des souches étudiées sous diète normale.....	70
4.3.4 Effet de la diète HF/S sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées.....	71
4.3.5 Effet de l'ANP sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées.....	72
4.3.5.1 Diète normale.....	72
4.3.5.2 Diète HF/S.....	72
4.3.6 Effet du SNP sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées.....	73
4.3.6.1 Diète normale.....	73
4.3.6.2 Diète HF/S.....	73
4.3.7 Différence de réponse des deux systèmes régulateurs ANP et NO entre les souches étudiées.....	74
4.4 Volume urinaire et quantité de sodium urinaire relatifs.....	79

4.4.3 Effet de l'ANP sur le volume et le sodium urinaires relatifs des souches étudiées...	80
4.4.3.1 Diète normale.....	80
4.4.3.2 Diète HF/S.....	81
4.4.4 Effet du SNP sur le volume et le sodium urinaires relatifs des souches étudiées....	82
4.4.5 Différence de réponse des deux systèmes régulateurs ANP et NO entre les souches étudiées.....	83
4.5 Excrétion urinaire 24h.....	86
4.5.1 Comparaison de l'excrétion urinaire 24h des souches étudiées sous diète normale.....	86
4.5.2 Effet de la diète HF/S sur l'excrétion urinaire 24h des souches étudiées.....	89
4.6 Lipolyse.....	94
4.6.1 Comparaison de la lipolyse basale des souches étudiées sous diète normale.....	94
4.6.2 Effet de la diète HF/S sur la lipolyse basale des souches étudiées.....	95
4.6.3 Effet de l'ANP sur la lipolyse des souches étudiées.....	96
4.6.3.1 Diète normale.....	96
4.6.3.2 Diète HF/S.....	96
4.7 Lipogénèse.....	97
4.7.1 Comparaison de la lipogénèse basale des souches étudiées sous diète normale..	97
4.7.2 Effet de la diète HF/S sur la lipogénèse basale des souches étudiées.....	97
4.7.3 Effet de l'ANP sur la lipogénèse des souches étudiées.....	97
4.7.3.1 Diète normale.....	97
4.7.3.2 Diète HF/S.....	98
4.7.4 Résumé des observations faites sur le métabolisme des lipides en lien avec le système de l'ANP chez les souches étudiées.....	98
5 CONCLUSION.....	101
6 PERSPECTIVES.....	105
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	107
ANNEXE A Schéma d'un adipocyte et des voies de signalisation reliées au métabolisme des lipides.....	xviii

Tableau I	Résumé des effets des facteurs hormonaux et humoraux sur différents paramètres métaboliques.....	23
Tableau II	Résumé des effets de différents régulateurs métaboliques sur les facteurs hormonaux et humoraux.....	23
Tableau III	Comparaison de la composition en nutriments des deux diètes utilisées dans l'étude.....	41
Tableau IV	Résumé des résultats des valeurs pondérales.....	47
Tableau V	Résumé des résultats des concentrations sanguines.....	59
Tableau VI	Résumé des résultats de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline.....	75
Tableau VII	Résumé des résultats de volume et de sodium urinaires relatifs après surcharges d'eau.....	83
Tableau VIII	Résumé des résultats d'excrétion urinaire basale 24h.....	91

Figure 1	Le système cardiovasculaire.....	3
Figure 2	Un néphron et son glomérule.....	11
Figure 3	Schéma de la souche SM9.....	34
Figure 4	Schémas des protocoles de l'étude.....	42
Figure 5	Effet de la diète HF/S sur la prise de poids corporel des rats BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 après 5 semaines de diète.....	48
Figure 6	Poids relatifs et absolus des tissus adipeux et des reins chez BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S.....	49
Figure 7	Poids relatifs et absolus du cœur, de l'aorte, du foie et des surrénales chez BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S.....	50
Figure 8	Effet de souche sur les concentrations sanguines basales de glucose, d'insuline, de triglycérides et d'acides gras libres selon la diète (normale ou HF/S).....	61
Figure 9	Effet de la diète HF/S sur la glycémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche BN.Lx.....	62
Figure 10	Effet de la diète HF/S sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SHR-1N.....	63
Figure 11	Effet de la diète HF/S sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SHR.....	64
Figure 12	Effet de la diète HF/S sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche S.....	65
Figure 13	Effet de la diète HF/S sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SM9.....	66
Figure 14	Effet de l'injection de 30 µg/kg d'ANP sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez les souches BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S.....	67
Figure 15	Effet de l'injection de 20 µg/kg de SNP sur la glycémie, l'insulinémie, la triglycémie et la concentration d'acides gras libres sanguins chez les souches BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S.....	68

	glucose (OGTT).....	76
Figure 17	Indice HOMA-IR des souches SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale et HF/S.....	77
Figure 18	Effet de l'injection de 30 µg/kg d'ANP et de l'injection de 20 µg/kg de SNP sur l'indice HOMA-IR des souches SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S.....	78
Figure 19	Effet de l'injection d'ANP et de SNP sur le volume urinaire relatif suite à une surcharge d'eau chez les souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S.....	84
Figure 20	Effet de l'injection d'ANP et de SNP sur la quantité de sodium urinaire relative suite à une surcharge d'eau chez les souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S.....	85
Figure 21	Excrétion urinaire 24h des souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S : Eau ingérée, urine excrétée, sodium, potassium et ratio Na ⁺ /K ⁺	92
Figure 22	Excrétion urinaire 24h des souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S : Calcium et créatinine.....	93
Figure 23	Effet de la diète HF/S sur la lipolyse (à jeun ou non) et sur la lipogénèse basales dans les amas de tissu adipeux épидидymal ou suite à l'incubation avec l'ANP (10 ⁻⁷ M).....	100

$\alpha, \beta, \delta, \gamma$	Alpha, bêta, delta, gamma
ACRP30	Protéine couplée au complément 30
ACV	Accident cérébro-vasculaire
ADH	Hormone anti-diurétique
AGL	Acides gras libres
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
AngII	Angiotensine II
ANP	Peptide natriurétique auriculaire
apoB	Apolipoprotéine B
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AT1	Récepteur de type 1 de l'angiotensine II
AT2	Récepteur de type 2 de l'angiotensine II
AVPR2	Récepteur de la vasopressine 2
11 β -HSD	11 β -hydroxystéroïde déhydrogénase
BH ₄	Tétrahydrobioptérine
BL	Basal(e)
BN/Cub	Rat Brown Norway
BN.Lx	Rat Brown Norway congénique (<i>luxation</i>)
BNP	Peptide natriurétique du cerveau
BSA	Albumine sérique bovine
Ca ⁺⁺	Calcium
Cd36	Gène de la translocase des acides gras libres
cm	Centimètre
CNG	Canaux des nucléotides cycliques « cyclic nucleotide-gated channels »
CoA	Co-enzyme A
1,25(OH) ₂ D3	1,25-dihydroxyvitamine D3
dl	Décilitre
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine II
GC	Guanylyl cyclase (-A : Récepteur de l'ANP)

GTP	Guanosine triphosphate
HCN	Canaux des nucléotides cycliques activés par hyperpolarisation « hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated channels »
HDL	Lipoprotéine à haute densité
HF/S	Diète HF/S, dite aussi diète <u>riche</u> dans ce travail
HSL	Lipase hormono-sensible
hsp70	Protéine de choc thermique 70
IFN γ	Interféron gamma
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IRS-1	Récepteur de l'insuline
K ⁺	Potassium
kBq	Kilobecquerel
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramme
LDL	Lipoprotéine à faible densité
L-NAME	L-N-nitro-arginine méthyl ester
min	Minute
mm Hg	Millimètres de mercure
N	Diète normale
Na ⁺	Sodium
NaCl	Chlorure de sodium (sel)
NAD(P)H	Nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate) réduit
NO	Monoxyde d'azote
NOS	Synthétase du NO
NP	Peptide natriurétique
NPR	Récepteur des peptides natriurétiques (-A ou -C : type A ou C)
<i>Npr1</i>	Gène du récepteur GC-A
OGTT	Test oral de tolérance au glucose

PKG	Protéine kinase G (dépendante du GMPc)
PPAR δ	Récepteur activé par les proliférateurs des peroxisomes delta
PPAR γ	Récepteur activé par les proliférateurs des peroxisomes gamma
PTH	Parathormone ou hormone parathyroïdienne
QTL	Locus d'un trait quantitatif
RAAS	Système rénine-angiotensine-aldostérone
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
RT1	Complexe majeur d'histocompatibilité
RXR β	Récepteur nucléaire des rétinoïdes bêta
S	Rat Dahl sensible au sel
SHR	Rat spontanément hypertendu
SHR-1N	Rat spontanément hypertendu congénique 1N
SM9	Rat Dahl sensible au sel congénique
SNAP	S-nitroso-N-acétylpénicillamine
SNP	Nitroprussiate de sodium
SNS	Système nerveux sympathique
TA	Tissu adipeux
TG	Triglycérides
TNF α	Facteur de nécrose tumorale alpha
μ g	Microgramme
VLDL	Lipoprotéine à très faible densité
WKY	Rat Wistar Kyoto

*À ma mère, exemple de courage et de détermination,
À mon père, pour son écoute et ses conseils judicieux,
Pour votre support soutenu et vos encouragements tant appréciés,
Merci...!*

Tout d'abord, je souhaite remercier ma directrice de maîtrise Dr. Johanne Tremblay pour son appui tout au long de mon projet ainsi que sa technicienne en chef, Suzanne Cossette, le Dr. Junzheng Peng et la technicienne en santé animale Catherine Michel qui m'ont été d'une aide très précieuse durant ces trois années.

De plus, je désire montrer ma grande reconnaissance à nos collaborateurs de la République tchèque, Dr. Lucie Šedová, Dr. Ondřej Šeda et Ing. Ludmila Kazdová, qui ont fait, avec l'aide de leurs techniciennes de laboratoire, du travail remarquable et ont permis l'obtention de résultats très utiles au projet. Je remercie aussi le Professeur Vladimír Křen et le Dr. Alan Y. Deng qui ont fourni les souches BN.Lx et SHR-1N ainsi que les souches S et C2S.M9, respectivement.

Un grand merci aussi au Dr. Pavel Hamet dont les conseils et les remarques ont été d'une aide précieuse, encourageante et très appréciée.

Finalement, j'aimerais remercier l'organisme subventionnaire IRSC pour sa contribution dans l'avancement du projet ainsi que la Société québécoise d'hypertension artérielle (SQHA) pour son aide financière (bourse de maîtrise) pour l'année 2005-2006.

En 1962, le généticien James Neel propose le terme « thrifty genotype » dans la publication intitulée « Diabetes mellitus : a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress' » (1). Il y suggère que le diabète sucré est en fait le résultat d'un génotype « économe » devenu désuet suite au progrès technologique et social. En d'autres mots, certains gènes impliqués dans la sélection naturelle car essentiels à la survie des êtres humains il y a de cela des millions d'années, ont perdu leur utilité dans les sociétés actuelles où il y a abondance de nourriture en permanence (pays développés). Les gènes responsables du stockage de l'énergie dans les cellules de l'organisme en vue de périodes de famine plus ou moins longues joueraient un rôle très différent maintenant que ces périodes n'existent plus (pays développés).

Cette hypothèse eut un impact important sur la recherche médicale, car elle pouvait expliquer d'autres troubles métaboliques. De nos jours, les individus sont de moins en moins actifs physiquement et accompagnent leurs activités sédentaires de leurs collations préférées qui ne sont pas toujours des plus santé! Ces mauvaises habitudes, combinées à d'autres comme la cigarette, forment un cocktail de risques pour le développement de nombreuses maladies cardiovasculaires et métaboliques, entre autres le diabète, l'obésité et l'hypertension artérielle. Ces facteurs environnementaux sont souvent le déclic de facteurs génétiques (incluant possiblement les génotypes dits « économes ») prédisposant certains individus au développement de ces maladies.

L'hypertension essentielle est une maladie polygénique, ce qui signifie que plusieurs gènes interagissent ensemble de façon délétère pour l'organisme, causant l'apparition de l'hypertension. Cela implique aussi que l'identification de la source du développement de ce trouble de la pression artérielle n'est pas des plus simples. Aussi, l'hypertension est souvent retrouvée chez un individu en

... Ce fait suggère l'existence de liens

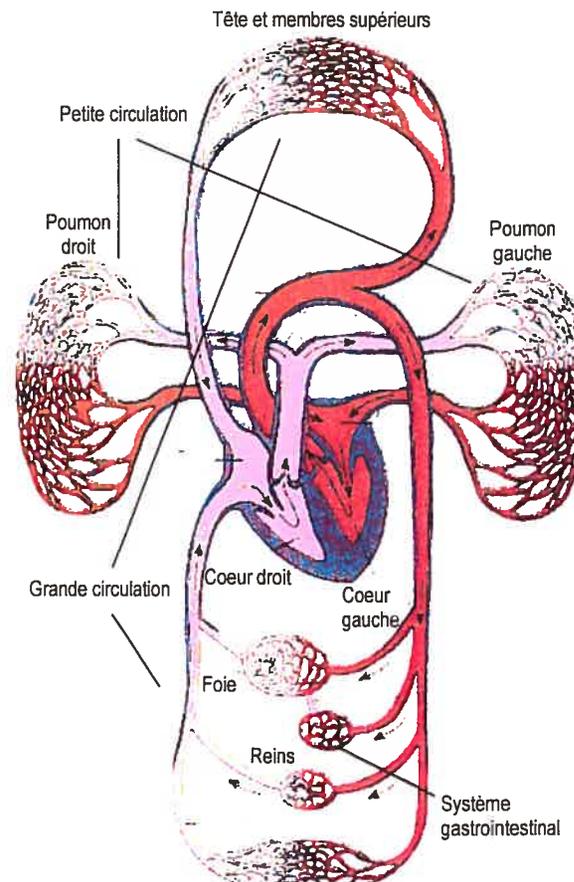
La présente étude s'est penchée sur le(s) lien(s) possible(s) existant entre l'hypertension et l'obésité. En se basant sur les observations rapportées dans la littérature ainsi que sur les découvertes faites par le laboratoire, nous suggérons deux molécules impliquées dans la régulation de la pression artérielle que des études récentes ont reliées au métabolisme des lipides : le peptide natriurétique auriculaire (ANP) et le monoxyde d'azote (NO).

2.1 Anatomie et fonction du système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est composé du cœur, pompe musculaire essentielle à la survie de l'organisme, et des vaisseaux sanguins, artères, artérioles, capillaires, veinules et veines. Ce système a pour fonction première d'assurer l'écoulement du sang à travers l'organisme. Chez l'adulte, la quantité totale de sang qui circule dans le système cardiovasculaire est d'environ 5 litres et peut varier selon la taille et la masse des individus et l'altitude de leur habitat. La fonction de la circulation sanguine est de servir aux différents besoins de l'organisme en assurant le transport 1) des nutriments vers les cellules des tissus et organes périphériques, 2) des déchets métaboliques produits et 3) des hormones et molécules de signalisation responsables de la communication inter-tissulaire. La circulation sanguine est divisée en deux : circulation systémique et circulation pulmonaire.

Figure 1 Le système cardiovasculaire. En rouge, le sang oxygéné partant du cœur gauche pour aller irriguer les organes et tissus périphériques; en rose, le sang vicié qui retourne au cœur afin de passer dans les poumons où il va être ré-oxygéné et débarrassé de son dioxyde de carbone. (Adapté du site internet : <http://www.pursuit-performance.com.au/polar/index.html>)

La première, appelée aussi grande circulation, part du cœur gauche (ventricule gauche) et va irriguer tous les organes du corps à travers le réseau vasculaire périphérique. La circulation



ensuite être retourné au cœur (gauche cette fois) et éjecté de nouveau dans la grande circulation. L'écoulement sanguin à l'intérieur des vaisseaux doit se faire à une pression adéquate pour la perfusion : le sang circule des zones de hautes pressions (ventricule gauche, artères et artéριοles) vers les zones de basses pressions (capillaires, réseau veineux, cœur droit et circulation pulmonaire). La pression sanguine est déterminée par différents paramètres : volume sanguin, débit cardiaque et résistance périphérique. Plus ces paramètres sont élevés, plus la pression sera haute. De plus, puisque que le cœur pompe le sang de façon pulsatile, la pression varie selon le stade du cycle cardiaque. La systole est le stade au moment duquel le cœur se contracte pour éjecter le sang contenu dans le ventricule gauche. La diastole est le stade de relaxation du cycle, lorsque le sang passe de l'oreillette gauche au ventricule gauche pour l'éjection suivante. La pression artérielle est exprimée en millimètres de mercure (mm Hg) et en pression systolique sur pression diastolique. La pression est dite normale lorsqu'elle se situe aux alentours de 120 mm Hg/80 mm Hg (2). Finalement, la pression sanguine fait l'objet d'une régulation rigoureuse.

2.2 Régulation hormonale de la pression artérielle

La pression artérielle est régulée par différents mécanismes hormonaux l'augmentant tels le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'hormone anti-diurétique ou la diminuant comme les peptides natriurétiques et le monoxyde d'azote.

2.2.1 Système nerveux sympathique (3, 4)

Lorsque la pression artérielle systémique diminue, le système nerveux sympathique est le

... afin de rétablir une pression normale. Pour ce faire, toutes les composantes

contractilité cardiaques. Ces événements sont effectués suite à la libération d'hormones telles l'adrénaline, la noradrénaline et le neuropeptide Y au niveau des terminaisons nerveuses et par la médulla surrénalienne dans la circulation sanguine. Celles-ci se lient aux récepteurs α -adrénergiques des membranes plasmiques des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins entre autres, afin d'induire une vasoconstriction pour augmenter la résistance périphérique et par le fait même la pression artérielle.

2.2.2 Système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) (5, 6)

Lorsqu'il y a une diminution de la pression sanguine dans l'artère rénale, il y a sécrétion de rénine par le rein dans la circulation sanguine. Cette hormone clive l'angiotensinogène circulante pour produire l'angiotensine I qui est inactive. C'est lors de son passage au niveau du poumon (principalement) que l'angiotensine I est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Cette dernière se lie aux récepteurs AT1, conduisant à l'élévation de la pression artérielle. Les mécanismes impliqués sont multiples : vasoconstriction des artérioles pour augmenter la résistance vasculaire périphérique et augmentation du volume sanguin par une action directe sur les reins et par une stimulation 1) de la soif, 2) de la sécrétion de vasopressine qui diminue les pertes d'eau dans l'urine et 3) de la sécrétion d'aldostérone par les surrénales qui augmente la réabsorption d'eau et de sel par le rein. Toutefois, l'angiotensine II provoque aussi une vasodilatation via son action sur les récepteurs AT2 (7). Ce phénomène est observé lors du blocage des récepteurs AT1 et est accompagné d'une régulation positive des récepteurs de type 2 (la quantité d'ARNm d'AT2 est augmentée lorsque AT1 est inhibé) et d'une augmentation de la

13 | Page | 10 (0-10) Il est suggéré, malgré le nombre restreint de récepteurs AT2 chez l'adulte

pathologique. En effet, les récepteurs AT2 sont surexprimés lors entre autres d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque et de lésions vasculaires (12, 13). Ce mécanisme pourrait prendre part à l'effet hypotenseur des antagonistes des récepteurs AT1 (médicaments anti-hypertenseurs comme le losartan). Finalement, une deuxième isoforme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ECA-2, a été caractérisée au début des années 2000 (14, 15). À ce jour, elle est connue pour son activité catalytique dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine 1-9, qui est biologiquement inactive, et de l'angiotensine II en angiotensine 1-7, un vasodilatateur (14, 16, 17). ECA-2 aurait donc pour rôle la clairance de l'angiotensine II, à l'opposé de ECA qui engendre sa formation. De plus, ECA-2 serait très important pour le cœur: lorsque le gène est inactivé chez la souris, il en résulte des anomalies cardiaques : hypocontractilité ventriculaire gauche, dilatation ventriculaire gauche, etc (18).

2.2.3 Hormone anti-diurétique (ADH) (19, 20)

L'hormone anti-diurétique est aussi connue sous le nom de vasopressine. Elle est synthétisée dans l'hypothalamus (noyaux supraoptique et paraventriculaire) et sécrétée par l'hypophyse postérieure suite au signal envoyé par les barorécepteurs localisés dans l'oreillette droite ainsi que par l'angiotensine II. Ce signal survient lorsque la pression artérielle diminue. Son action principale s'effectue dans le rein, au niveau du tubule collecteur où elle se lie aux récepteurs AVPR2 couplés à une protéine G. Ceci a pour effet d'activer la voie de l'AMPc-protéine kinase A qui favorise la phosphorylation et la translocation à la membrane d'un pore transmembranaire, l'aquaporine 2. Il en résulte une augmentation de la perméabilité membranaire du tubule collecteur et une réabsorption

sympathique, au RAAS et à l'ADH. Les peptides natriurétiques possèdent entre autres des activités diurétique, natriurétique et vasodilatatrice, diminuant la pression artérielle lorsqu'elle est trop élevée. Il existe trois NPs : l'ANP (peptide natriurétique auriculaire), qui fût le premier découvert au début des années 1980 par le Canadien Adolfo de Bold (21), le BNP (peptide natriurétique du cerveau, découvert pour la première fois dans le cerveau porcin (22)) et le peptide de type C. L'ANP et le BNP sont des hormones cardiaques libérées par les cellules auriculaires et ventriculaires gauches respectivement en réponse à une distension des parois cardiaques suite à une pression mécanique trop élevée du sang tandis que le peptide de type C est produit dans le cerveau et les cellules endothéliales. Ils agissent tous via des récepteurs membranaires spécifiques, couplés (NPR-A et NPR-B) ou non (NPR-C) à la guanylyl cyclase (GC) (23). L'ANP et le BNP se lient à NPR-A tandis que le type C se lie à NPR-B; le récepteur NPR-C pour sa part régule la clairance des trois peptides natriurétiques et n'a pas d'activité enzymatique (24).

2.2.4.1 Le peptide natriurétique auriculaire (ANP)

L'effet de l'ANP a été observé pour la première fois en 1981 par de Bold *et al* (21) après avoir effectué une injection intraveineuse d'extraits cardiaques d'oreillettes à des rats et observé une rapide natriurèse. Le peptide fût par la suite isolé et purifié par Kangawa et Matsuo en 1984 (25). Il est constitué de 28 acides aminés et possède un anneau de 17 acides aminés stabilisé par deux ponts disulfures. Il agit au niveau des vaisseaux sanguins, des reins, des glandes surrénales et du système nerveux. De plus, il possède un pouvoir anti-mitogénique sur différentes cellules : mésangiales, musculaires lisses vasculaires, endothéliales et fibroblastiques cardiaques (26-29).

sympathique (30). Une fois lié à son récepteur membranaire NPR-A (aussi appelé GC-A), l'ANP induit la conversion, par la GC couplée au récepteur, du GTP en GMPc, second messenger de l'hormone (31, 32). Notre groupe consacre une partie de ses efforts à l'étude de la régulation de l'expression de *Npr1* (désignation du gène codant pour NPR-A/GC-A). Une publication parue en 2002 fait la revue des découvertes importantes rapportées dans la littérature sur l'ANP et son récepteur depuis la caractérisation de l'hormone (33). Entre autres, une mutation au niveau du promoteur de *Npr1* chez la souche de rat hypertendu SHR (« Spontaneously Hypertensive Rat ») affecte négativement la transcription du gène, inhibant l'effet hypotenseur *in vivo* de l'ANP sur la pression sanguine diastolique. Cette mutation est en fait une répétition de plus de 32 dinucléotides TA (thymine et adénine) comparativement à 10 dinucléotides TA chez les souches BN.Lx (Brown Norway.Lx) et Dahl. Cette version longue du promoteur a été associée à une activité promotrice basale inhibée, en interaction avec un élément de réponse au GMPc situé dans le promoteur de *Npr1* (34). L'existence d'un tel élément a été suggérée suite à la constatation qu'une augmentation des taux de GMPc régule à la baisse le nombre de récepteurs à la membrane cellulaire ainsi que la production du second messenger en réponse à une stimulation par l'ANP (35, 36) (aussi, l'ANP régule de façon négative la transcription de son récepteur (37, 38)). Ces observations ont conduit notre laboratoire à définir la séquence de l'élément de réponse au GMPc à l'intérieur du promoteur du gène de GC-A, qui est conservé de l'humain à la souris (75% d'homologie) (39).

Le rein contient un grand nombre de récepteurs du peptide natriurétique, majoritairement dans le glomérule, et l'ANP y augmente la production de GMPc de façon importante (32). L'action du peptide à ce niveau fait augmenter la filtration glomérulaire par élévation de la pression capillaire

... dans les glomérules. Ils leur confèrent le gène *Npr1* du récepteur localisé sur le

2.2.5 Système du monoxyde d'azote (NO)

Une autre molécule joue un rôle important dans la régulation de la pression sanguine et de la gestion du sel de l'organisme : le monoxyde d'azote, considéré comme étant le plus petit signal biologique des cellules de mammifères connu à ce jour. En plus de contribuer au contrôle du tonus vasculaire, il est impliqué dans la neurotransmission et la défense immunitaire (41). Le NO est libéré de l'acide aminé L-arginine par l'action de la synthétase du NO (NOS), mais il peut aussi venir de substances exogènes donneuses de NO comme le nitroprussiate de sodium (SNP). Il existe plusieurs isoformes de NOS : les isoformes I et III sont exprimées constitutivement et cette expression est dépendante du complexe calcium/calmoduline¹ ; à l'opposé, l'isoforme II est inducible et indépendante de ce complexe. Le type I (nNOS) a été initialement décrit dans les tissus neuronaux (42), le type II (iNOS), dans le cytoplasme des macrophages (43) et le type III (eNOS), attaché à la membrane plasmique des cellules endothéliales (44). Le NO agit via la GC soluble (GCs) qui convertit le GTP en GMPc, au même titre que la forme membranaire (GC-A). Cette enzyme intracellulaire est constituée de deux sous-unités, α et β , essentielles pour l'activité catalytique de GCs. Différentes variantes de ces sous-unités ont été identifiées : α_1 , α_2 , β_1 et β_2 . L'isoforme ubiquitaire de la protéine est $\alpha_1\beta_1$ (45). L'action principale du NO dans le contrôle de la pression sanguine est l'induction d'une vasodilatation via la voie de signalisation du GMPc.

La forme soluble de GC se retrouve aussi dans le rein. Une étude antérieure de notre groupe a démontré que le SNP augmente la production de GMPc à un niveau beaucoup plus faible que

mais l'est plus que GC-A dans le reste du néphron (dans le tubule proximal, l'activité guanylyl cyclase totale était très faible). Les propriétés diurétique et natriurétique du SNP sont controversées. En effet, Chiu *et al* en 1991 ont démontré que le SNP infusé à des rats SHR (4 µg/kg/min sur une période de 30 minutes) n'augmentait pas significativement la diurèse et la natriurèse par rapport aux valeurs basales (46). D'autre part, une infusion de 200 µg/kg/min de SNP pendant 15 minutes augmentait considérablement l'excrétion urinaire d'eau et de sel, au même titre que l'ANP (47). Dans une étude plus récente, le groupe de Gouvea, en remplaçant l'eau de rats rendus hypertendus par la ligation d'une des artères rénales (modèle « 2K1C : two-kidney, one-clip ») par une solution de L-arginine (précurseur du NO), a observé une diminution de la pression sanguine et une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et d'eau après sept jours de traitement avec le L-arginine (48). Les doses de SNP utilisées dans les différentes études diffèrent énormément. L'absence d'effets diurétique et natriurétique rapportée dans l'étude de Chiu pourrait donc être expliquée par l'administration d'une dose de SNP trop faible pour entraîner une modification de l'excrétion urinaire. Finalement, le NO provoque une relaxation des artérioles au niveau des glomérules rénaux, entraînant une augmentation de la filtration glomérulaire (49). Ces observations pèsent un peu plus dans la balance du côté d'un effet positif du système du NO sur la diurèse et la natriurèse.

2.3 Voie de signalisation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc)

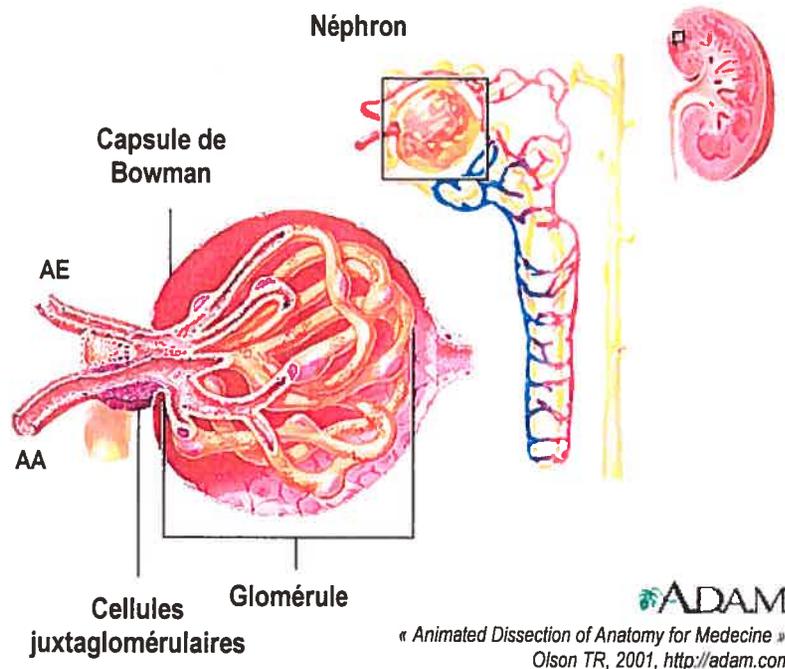
La guanosine monophosphate cyclique ou GMPc est une petite molécule de signalisation intracellulaire composée d'une guanine liée à un anneau de ribose phosphorylé. Le GMPc joue le rôle de second messenger à l'intérieur des cellules et a comme principales cibles la protéine kinase G (PKG) ainsi que les différentes adénylyl cyclases et plusieurs canaux ioniques régulés par les

caractéristiques de l'ANP et du NO. Par exemple, au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, le GMPc active la PKG I qui induit une diminution de Ca^{++} intracellulaire et une phosphorylation des chaînes légères de myosine. Cela a pour effet d'entraîner le relâchement musculaire responsable de la vasodilatation. La concentration intracellulaire de GMPc est régulée négativement par les phosphodiésterases qui hydrolysent cette molécule (50).

2.4 Anatomie et rôle du rein dans le contrôle de la pression artérielle

Le rein est un filtre qui régule l'excrétion des métabolites solubles du sang et qui assure l'équilibre hydroélectrique des fluides corporels. C'est un organe essentiel à la survie : la perte de la fonction rénale entraîne la mort. L'unité structurelle et fonctionnelle du rein est le néphron.

Figure 2 Un néphron et son glomérule. Le sang arrive par l'artériole afférente (AA) et circule dans les capillaires formant le glomérule pour ensuite ressortir par l'artériole efférente (AE) et être ramené au cœur et aux poumons où il sera ré-oxygéné. La capsule de Bowman recueille l'ultrafiltrat qui est aussi appelée urine primitive. Celle-ci s'écoule dans les différents tubules du néphron où sa composition est modifiée par excrétion et réabsorption. (Adapté du site internet : <http://www.georgetownuniversityhospital.org>)



Le néphron est composé du glomérule, structure servant à la filtration proprement dite, et de tubules.

les cellules endothéliales de la paroi capillaire forment des joints moins étanches, il y a protéinurie, condition pathologique caractérisée par la présence de protéines dans l'urine. L'urine primitive (ou ultrafiltrat) passe ensuite à travers le tubule proximal, les portions descendante et ascendante de l'anse de Henlé, le tubule distal et le tubule collecteur où sa composition change selon les mécanismes d'excrétion et de réabsorption d'eau et d'électrolytes. Ces mécanismes sont régulés par plusieurs hormones (hormone anti-diurétique ou vasopressine, peptides natriurétiques, angiotensine II, aldostérone, etc.).

Le rein joue un rôle crucial dans la régulation de la pression artérielle. Comme déjà mentionné, c'est au niveau de cet organe que s'effectue excrétion/réabsorption d'électrolytes et d'eau, mécanismes ayant un impact direct sur le volume sanguin; il est aussi le site d'action de plusieurs hormones régulatrices de ces deux phénomènes. Finalement, il engendre la cascade menant à la formation de l'angiotensine II, puissant agent vasoconstricteur, par libération de la rénine des cellules juxtaglomérulaires (cellules musculaires lisses spécialisées situées dans la média de l'artériole afférente, au niveau du pôle vasculaire du corpuscule rénal et contenant des granules remplies de rénine). Ces cellules sont en fait des barorécepteurs sensibles à la pression sanguine.

2.5 Hypertension artérielle

2.5.1 Prévalence et types

L'hypertension artérielle est une maladie très répandue dans la population mondiale (15-20%) (51). Elle est définie par une augmentation de la pression artérielle à des valeurs supérieures à 140 mm Hg pour la pression systolique et à 90 mm Hg pour la pression diastolique (2). Il existe deux

types de l'hypertension : l'hypertension essentielle et l'hypertension secondaire. L'hypertension

génétiqes. Il est donc difficile d'en identifier la cause pathophysiologique exacte. De surcroît, l'hypertension essentielle est associée à plusieurs co-morbidités : plus de 80% des patients atteints de cette maladie présentent aussi différents troubles métaboliques (53). Elle augmente également de façon importante les risques de maladies rénales, d'insuffisance cardiaque chronique, d'infarctus du myocarde et de mort précoce. L'*hypertension secondaire* est plutôt rare dans la population (moins de 5% des cas de la maladie) (52). Elle est de cause connue et il en existe plusieurs catégories : causes rénales (ex. : insuffisance rénale, sténose de l'artère rénale), causes surrénaliennes (ex. : phéochromocytome, syndrome de Cushing), causes endocriniennes (ex. : hyperthyroïdie) et causes génétiques (hypertension monogénique). L'hypertension monogénique, à l'opposé de l'hypertension essentielle ou polygénique, suit une hérédité de type mendélienne et est causée par une ou des mutation(s) à l'intérieur d'un seul gène, suffisante(s) pour faire varier la pression artérielle de manière considérable (54-56). L'hyperaldostéronisme sensible aux glucocorticoïdes (57), le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes et le syndrome de Liddle (58, 59) conduisent à ce type d'hypertension.

2.5.2 Mécanismes impliqués

Lorsque les mécanismes régulateurs de la pression artérielle (section 2.2) sont altérés, celle-ci s'élève à des valeurs anormales et engendre plusieurs effets néfastes à l'origine des complications associées à l'hypertension. Par exemple, une stimulation α -adrénergique exagérée conduirait à une vasoconstriction soutenue des cellules musculaires lisses des vaisseaux, augmentant la résistance périphérique de façon continue et causant l'hypertension.

l'hypertension artérielle. Des souris ne possédant pas le gène de l'hormone ou celui de son récepteur (*Npr1*) développent de l'hypertension et présentent une masse cardiaque plus élevée (60, 61); la diurèse et la natriurèse induites par une augmentation du volume sanguin sont abolies chez ces animaux (62). Aussi, de nombreux travaux ont rapporté une concentration plasmatique d'ANP plus élevée chez les patients atteints d'hypertension essentielle ainsi que chez plusieurs modèles animaux de l'hypertension (63-65). Cette augmentation paradoxale pourrait en fait être le résultat d'une insensibilité des récepteurs GC-A à l'hormone conduisant à un phénomène de compensation (stimulation exagérée de la libération d'ANP par les oreillettes en l'absence des effets généralement observés : vasodilatation, diminution du volume sanguin par augmentation de la diurèse et de la natriurèse, etc.). Cependant, notre groupe a démontré que les rats SHR présentent au contraire une réponse exagérée à l'ANP au niveau des glomérules rénaux et des cellules musculaires lisses de l'aorte, accompagnée d'une surproduction de GMPc, d'une surexpression du gène du récepteur de l'ANP et d'une hyperactivité de la protéine GC-A, comparativement aux rats Wistar Kyoto (WKY) (66). Ces observations pourraient être expliquées par un dérèglement du feedback négatif (phénomène de rétro-action) que l'ANP exerce sur son récepteur (38). Cette observation ne propose pas en soi un mécanisme directement en cause dans l'hypertension puisque les effets de l'ANP favorisent une baisse de la pression artérielle. Par contre, une hyperactivité hypotensive, se produisant très tôt chez l'animal, pourrait être à la base ou même stimuler une exagération des effets opposés, à savoir l'activation des mécanismes régulant la pression à la hausse (système nerveux sympathique, RAAS, etc.). Le système RAAS est aussi activé chez les rats SHR et ceux-ci voient leur pression artérielle augmenter à un niveau beaucoup plus élevé que celle des rats WKY suite à

chez SHR. Le système ANP pourrait dans ce cas être un phénomène compensatoire à l'hyperactivité du système RAAS.

2.5.2.2 Hypertension artérielle et NO

Ruetten et ses collègues ont démontré le rôle de dysfonctions de la voie de GCs dans la pathogénèse de l'hypertension. Dans leur étude (68), la relaxation d'anneaux aortiques observées lors de la stimulation de GCs par un agoniste chimique était atténuée chez les rats SHR par rapport aux rats normotendus WKY. L'expression des sous-unités de l'enzyme ainsi que le contenu basal en GMPc des aortes étaient aussi diminués chez SHR. Une autre équipe a montré que la faible production de NO augmente la susceptibilité à développer de l'hypertension chez le modèle de rat Sabra prédisposé à l'hypertension artérielle comparé au modèle résistant (69). De plus, l'hypertension peut être causée expérimentalement en administrant de façon chronique de faibles doses de plomb. Le mécanisme par lequel agit le métal implique en partie la voie du NO : la production de NO est inactivée et la biodisponibilité de la molécule est réduite suite à sa transformation en peroxy-nitrite (ONOO⁻) par les ROS formés, entraînant une augmentation de la pression artérielle (70). Une autre étude utilisant cette fois le L-NAME a révélé que cet inhibiteur de la NOS réduit de 30 à 70% le débit sanguin dans la médulla rénale, favorisant la rétention hydrosodée ce qui contribue à l'augmentation de la pression artérielle (71, 72).

2.5.3 Complications (2, 73-75)

L'élévation de la pression sanguine à l'intérieur des vaisseaux diminue leur élasticité et des

... de la ... favorisent l'accumulation de cholestérol à la surface, ce qui

une tension élevée demande un effort supplémentaire au cœur qui pompe le sang, entraînant une hypertrophie du ventricule gauche et une rigidité du muscle cardiaque. Si la pathologie n'est pas traitée, il y a développement d'insuffisance cardiaque.

L'hypertension a aussi un effet direct sur les reins. Lors d'un dérèglement de la pression artérielle, le rein est atteint de sévères complications : épaissement des parois des artérioles rénales, dépôts fibrinoïdes dans les glomérules et protéinurie. Les atteintes rénales créent un cercle vicieux : l'inflammation interstitielle et le stress oxydatif entraînent la diminution du nombre de néphrons fonctionnels ce qui fait en sorte que la filtration du sodium est diminuée à son tour, contribuant à élever la pression artérielle de façon encore plus importante. De plus, la protéinurie cause des dommages aux tubules : l'accumulation de protéines dans les cellules du tubule proximal engendre des espacements dans la membrane basale, conduisant à la dispersion du contenu cellulaire dans le compartiment interstitiel. Ce phénomène déclenche une réaction inflammatoire caractérisée par l'infiltration de monocytes et de lymphocytes T, entraînant la fibrose rénale (76). Toutes ces conséquences peuvent dégénérer en une insuffisance rénale chronique. Dans ce cas, la dialyse est nécessaire à la survie du patient. La fonction rénale est alors assurée par un appareil qui nettoie le sang à la place du rein.

Finalement, l'hypertension artérielle représente aussi un risque important de rétinopathie, d'attaque ischémique transitoire et d'accident cérébrovasculaire (ACV), d'angine, d'infarctus du myocarde, d'arythmies, de maladies valvulaires et même de démence.

2.6 Morphologie et fonctions physiologiques du tissu adipeux

Le tissu adipeux est constitué de deux types de cellules adipeuses : les

mécanismes sont à la base de l'augmentation de la masse grasse : l'hypertrophie, gonflement des adipocytes par augmentation du stockage de triglycérides, et l'hyperplasie, augmentation du nombre de cellules adipeuses par différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. Le premier est réversible tandis que le deuxième ne l'est pas. La régulation du stockage lipidique sous forme de triglycérides se fait via la balance de deux mécanismes opposés, la lipogénèse et la lipolyse (78, 79), qui sont eux-mêmes régulés par différents bio-marqueurs (Annexe A).

2.7 Régulation de la masse adipeuse

2.7.1 Lipolyse

La lipolyse est le mécanisme visant l'oxydation des triglycérides en acides gras libres en vue de la mobilisation des lipides pour les besoins de l'organisme. Ce processus est effectué dans le tissu adipeux par la lipase hormono-sensible (HSL) et la lipase des monoglycérides. Toutefois, une étude de 2002 utilisant des souris « knock-out » pour le gène de HSL a démontré que la lipolyse n'est pas entièrement dépendante de cette enzyme et que d'autres lipases seraient impliquées dans ce processus (80). Entre autres, la lipolyse stimulée par le TNF α (cytokine inflammatoire) prend place même en l'absence de la lipase hormono-sensible (81). La lipolyse est régulée positivement par les catécholamines. Ces dernières, en se liant aux récepteurs adrénergiques, stimulent la liaison de la protéine G_s couplée au récepteur à l'adénylate cyclase qui augmente l'AMPc intracellulaire et active la protéine kinase A (PKA) par phosphorylation. Les principales cibles de la PKA sont la lipase hormono-sensible et les périlipines qui sont essentielles à la lipolyse (82). Les périlipines sont des phosphoprotéines recouvrant les gouttelettes lipidiques et constituant une barrière à la lipolyse en

2.7.2 Lipogénèse

La lipogénèse vise la synthèse de triglycérides en vue du stockage. Cette réaction se produit dans le tissu adipeux mais aussi dans le foie et est médiée par plusieurs enzymes clés : glucose-6-phosphate déhydrogénase, enzyme malique, acétyl-CoA carboxylase et synthétase des acides gras. La lipogénèse est favorisée par une diète riche en hydrates de carbone. Le glucose circulant est un substrat de la lipogénèse. Il stimule l'expression des gènes lipogéniques et la sécrétion d'insuline, le facteur hormonal le plus influant de ce mécanisme. Au contraire, la lipogénèse est inhibée par le jeûne, l'ingestion d'acides gras polyinsaturés, l'hormone de croissance (GH), le glucagon et possiblement la leptine (83).

2.7.3 Bio-marqueurs du tissu adipeux

La masse adipeuse est modulée par de nombreux facteurs nutritionnels, neuronaux et hormonaux selon les besoins énergétiques de l'organisme. Par exemple, lorsque la glycémie diminue, la lipolyse est stimulée afin de libérer dans la circulation sanguine des acides gras libres utilisés par divers tissus et organes comme les muscles et le foie. L'importance de la fonction de l'adipocyte a été soulignée par Bluher et son équipe en 2002. Il a rapporté que des souris sans le gène du récepteur de l'insuline dans le tissu adipeux, donc n'ayant pas de voie de signalisation de l'insuline dans cet organe, étaient maigres, sensibles à la leptine, résistantes au développement de l'obésité et vivaient 20% plus longtemps que les animaux contrôles (84). Plusieurs bio-marqueurs sont aussi sécrétés par le tissu adipeux lui-même. Ces molécules, appelées adipocytokines, ont des

dans le contrôle de la balance énergétique ayant des conséquences sur la prise de nourriture et sur l'adiposité. Cependant, ce n'est que dans le milieu des années 90 que la première hormone du tissu adipeux a été identifiée (85). La leptine est une protéine de 16 kDa dont la sécrétion dans le tissu adipeux et la circulation est dépendante de la masse adipeuse : plus celle-ci est élevée, plus la quantité de leptine libérée par le tissu adipeux est élevée. L'adipocytokine agit principalement sur l'hypothalamus pour causer une diminution de la prise alimentaire par baisse de l'appétit (86, 87), mais aussi pour augmenter la pression sanguine en activant le système nerveux sympathique (88). La leptine engendre aussi des effets à l'extérieur du système nerveux central : elle favorise la thermogénèse, stimule la lipolyse, diminue la sécrétion d'insuline et la néoglucogénèse entre les repas (89). Cette adipocytokine est régulée principalement par l'insuline : lorsque la concentration sanguine d'insuline est basse, les niveaux de leptine diminuent et vice versa. Les glucocorticoïdes, l'infection et les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle positif sur la concentration plasmatique de l'hormone, tandis que l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et la cigarette diminuent les taux de leptine circulante (89). La leptine est considérée comme étant une hormone protectrice contre le développement de l'obésité. Finalement, deux études récentes ont rapporté un effet inhibiteur de l'ANP sur la sécrétion de leptine par les adipocytes et les macrophages du tissu adipeux sous-cutané humain (90, 91).

2.7.3.2 Résistine

La résistine (10 kDa) a été découverte récemment (92). Cette protéine est connue pour causer une résistance à l'insuline sévère, d'où son nom *résist*-ine pour *résistance*. Chez le rongeur,

la molécule est neutralisée avec des anti-corps, la glycémie et la sensibilité à l'insuline retournent à la normale (92). De plus, les glucocorticoïdes et l'hyperglycémie sévère augmentent l'expression de son gène tandis que l'insuline la diminue (94). Étonnamment, le TNF α diminue l'expression du gène de la résistine (95); cette cytokine pro-lipolytique induit aussi une insulino-résistance lorsque produite de manière excessive.

2.7.3.3 Adiponectine

Le gène de l'adiponectine a été découvert peu après la leptine. Cette protéine de 30 kDa, aussi nommée protéine couplée au complément 30 (ACRP30), possède une action physiologique opposée à celle de la résistine : l'adiponectine diminue la résistance à l'insuline tissulaire. Ses effets de sensibilisation à l'insuline sont multiples et répandus au niveau des organes périphériques. Par exemple, l'hormone abaisse la production hépatique de glucose (96) et augmente le transport du glucose ainsi que l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique (97). D'ailleurs, il est de plus en plus suggéré que l'adiponectine régule le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone. Des concentrations sanguines faibles de l'adipocytokine ont été associées à des niveaux élevés de LDL, d'apoB et de triglycérides (98). Des études transversales ont démontré que les concentrations d'adiponectine circulante étaient fortement corrélées avec celles des HDL plasmatiques (corrélation positive) ainsi qu'avec la triglycéridémie (corrélation négative). Certaines actions de l'hormone sont considérées comme étant protectrices contre les maladies cardiovasculaires. Entre autres, elle a des effets anti-athérogène et anti-inflammatoire (99). Une publication récente soutient que cette adipocytokine agit au niveau du cerveau comme la leptine afin

2.7.3.4 Angiotensine II et Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)

Le tissu adipeux blanc possède un système rénine-angiotensine qui produit de l'angiotensine II (AngII). Ce système, en plus de contribuer au développement du tissu adipeux via des actions auto- et paracrine, est une source additionnelle de l'agent vasoconstricteur pour la circulation systémique. Les taux plasmatiques d'AngII sont corrélés à la pression artérielle et à l'indice de masse corporel (IMC) (103). L'expression du gène de l'angiotensinogène (un des précurseurs de l'AngII) est stimulée par de hautes concentrations d'acides gras libres sanguins. Aussi, l'AngII favorise la production par les adipocytes de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Le plasminogène, produit par le foie, est transformé par l'activateur en plasmine, une protéase qui dégrade la fibrine, molécule formant le caillot sanguin. Ainsi PAI-1, en inhibant l'activateur du plasminogène, favorise la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux, augmentant les risques de thrombose. L'expression de PAI-1 dans les adipocytes est stimulée par des facteurs impliqués dans la résistance à l'insuline : glucocorticoïdes et TNF α (104, 105). Finalement, il est connu depuis plusieurs années déjà que l'ANP et le NO inhibe, par un mécanisme GMPc-dépendant, l'expression de PAI-1 stimulée par l'AngII dans les cellules endothéliales et vasculaires musculaires lisses (106, 107). Il pourrait donc être suggéré que ces deux agents ont le même effet sur l'expression de PAI-1 dans les adipocytes.

2.7.3.5 Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont produits par les glandes surrénales et sont impliqués dans la

... induite par le lipide hormone sensible et

Toutefois, le TNF α est produit par le tissu adipeux lorsque le volume adipocytaire augmente et il est suspecté d'être impliqué dans l'insulino-résistance (110). En effet, cette molécule inhibe l'expression de l'adiponectine (111) dans les adipocytes et favorise celle de PAI-1. De plus, il inhibe le transport du glucose et stimule la lipolyse, augmentant les concentrations sanguines d'acides gras libres et de triglycérides. Par ses actions anti-lipogénique, pro-lipolytique et pro-apoptotique, le TNF α montre un effet de prévention de l'augmentation de la masse adipeuse (112). Finalement, tout comme pour la leptine, l'ANP inhibe la sécrétion de cette cytokine par le tissu adipeux (91).

Tableau I Résumé des effets des facteurs hormonaux et humoraux sur différents paramètres métaboliques

<i>Effets des facteurs sur :</i>	Lipolyse	Sensibilité à l'insuline	Glycémie	AGL	Fibrinolyse	Pression artérielle
Leptine	↑	↑	↑	↓	-	↑
Résistine		↓	↑		-	
Adiponectine		↑	↓	↓	-	
Ang II	↑	↓	↑	↑	↓	↑
PAI-1		↓	↑		↓	
Glucocorticoïdes	↑	↓	↑	↑	↓	↑
TNFα	↑	↓	↑	↑	-	

Tableau II Résumé des effets de différents régulateurs métaboliques sur les facteurs hormonaux et humoraux

<i>Effets des régulateurs sur :</i>	Leptine	Résistine	Adiponectine	Ang II	PAI-1	Glucocorticoïdes	TNF α
Insuline	↑	↓	↓			↑	
Glucocorticoïdes	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑
GH	↓					↑	
ANP	↓	-	↔	↓	↓	↓	↓
Cytokines inflam.	↑	↓	↓		↑	↑	
Catécholamines			↓				

L'obésité est définie comme étant un excès de masse adipeuse pouvant avoir des conséquences néfastes sur la santé. Plus précisément, elle est mesurée à l'aide de l'indice de masse corporel (IMC) : un individu avec un surpoids a un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m² et un individu obèse a un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m² (113). Elle touche de plus en plus d'individus dans la population mondiale et aussi de plus en plus jeune. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (113), il y avait en 2006 plus d'un milliard d'individus souffrant d'embonpoint dans le monde dont 300 millions considérés cliniquement obèses (notamment aux États-Unis où l'on rapporte qu'un tiers de la population adulte est obèse (114)). De plus, selon le même organisme, l'obésité chez les enfants/adolescents serait déjà devenue une épidémie dans plusieurs régions du globe. Au Canada et au Québec en 2003, environ 14% de la population âgée de 18 ans et plus était atteinte d'obésité. La prévalence est certainement un indice de l'ampleur qu'a pris le problème au cours des années; au pays, elle est passée de 5,6% en 1985 à 14,9% en 2001 (115). L'obésité est un facteur de risque très important dans le développement de nombreux troubles métaboliques et cardiovasculaires, entre autres le diabète et l'hypertension artérielle et elle représente à ce jour 2-6% des coûts internationaux totaux reliés aux soins de santé (113). Une prédisposition génétique à développer de l'obésité combinée aux deux grands facteurs environnementaux sédentarité et régime alimentaire style « cafétéria » forment un risque très élevé de voir apparaître des problèmes de santé multiples.

Le syndrome métabolique est quant à lui caractérisé par plusieurs facteurs : obésité viscérale, dyslipidémie (niveaux sanguins de triglycérides et de LDL élevés ainsi que de HDL diminués), pression sanguine élevée, résistance à l'insuline avec ou sans intolérance au glucose et inflammation (53). Selon le « Adult Treatment Panel III guideline for cholesterol management », la

présence d'au moins trois des conditions suivantes est nécessaire pour affirmer qu'une personne

chez l'homme ou <50 mg/dL chez la femme (116).

2.8.2 Mécanismes impliqués

Le tissu adipeux, comme la pression artérielle, possède de nombreux mécanismes régulateurs (quelques-uns ont été décrits au point 2.7). Encore une fois, leurs dysfonctions entraînent une condition pathologique, l'obésité. Les premières études chez l'animal sur le gène de la leptine et de son récepteur ont démontré que les souris ob/ob (homozygotes pour la mutation récessive « obese » dans le gène de la protéine) et db/db (homozygotes pour la mutation récessive « diabetes » dans le gène du récepteur) développaient un syndrome d'obésité et de diabète (117), entre autres suite à une hyperphagie. L'augmentation de la prise alimentaire a été observée chez le rongeur et chez l'humain obèses (117-120) et ce même si les taux circulants de leptine sont hauts, dû à une masse adipeuse plus importante. Comme mentionné dans la section 2.7.3.1, le rôle principal de cette hormone est de favoriser, en temps normal, une baisse de l'appétit. L'effet inverse a été rapporté dans la littérature, suggérant donc une résistance à la leptine (121, 122). Au contraire, l'adiponectine se trouve diminuée dans le plasma des sujets obèses (123). De plus, les anomalies de cette adipocytokine, combinées à celles de la résistine qui est surexprimée chez les sujets obèses, contribuent au développement d'une autre composante du syndrome métabolique, la résistance à l'insuline. Des souris hétérozygotes et homozygotes pour l'absence du gène de l'adiponectine sont insulino-résistantes (124) ou développent la résistance suite à la prise d'une diète HF/S (125). De plus, l'administration d'adiponectine augmente l'action de l'insuline chez l'animal (126) et diminue la glycémie (96, 127). En plus des concentrations sanguines d'insuline élevées, celles des acides gras

... .. est aussi augmentée chez les individus

2.8.3 Complications

L'apparition de l'obésité est accompagnée d'une multitude de changements métaboliques affectant le métabolisme des lipides et du glucose. Principalement, des désordres de la gestion glucidique se développent sous la forme d'une résistance à l'insuline des tissus périphériques. Par exemple, une étude a démontré que stéatose hépatique, diabète mellitus, hypertension, hypertriglycémie, dyslipidémie combinée, insuffisance rénale et hypercholestérolémie, maladies retrouvées chez des Siciliens adultes obèses, ont toutes une composante de résistance à l'insuline, mais de façon moins importante dans l'hypertension et l'insuffisance rénale (128). L'obésité est en fait un facteur de risque pour un grand nombre de maladies incluant celles mentionnées ci-haut et d'autres encore : maladies coronariennes, cancers, maladies pulmonaires, maladies psychiatriques, etc (129).

2.8.4 Obésité et hypertension artérielle : proposition de l'ANP et du NO comme liens entre ces deux maladies

Il n'est pas rare de retrouver obésité et hypertension artérielle en même temps chez un même individu. Toutefois, une personne souffrant d'hypertension n'est pas nécessairement obèse et vice versa. Il existerait donc un facteur (probablement génétique) prédisposant certains individus au développement des deux maladies. Celui-ci doit vraisemblablement avoir un lien avec la pression sanguine et la masse adipeuse ou plutôt avec les mécanismes qui régulent ces deux facteurs. Il est connu qu'une diète riche en matières grasses favorise la réabsorption de sel par le rein (130). À

un tel individu, le poids du corps est élevé, l'excrétion urinaire de sodium est augmentée et la

L'ANP et le NO ont tous deux des effets sur la gestion d'eau et de sel par le rein et sur celle de la masse adipeuse.

- Il a été démontré que le récepteur natriurétique NPR-C est surexprimé dans le tissu adipeux des sujets obèses (Annexe B). Cette observation expliquerait la faible concentration plasmatique d'ANP chez les individus obèses et hypertendus comparativement à celle chez les individus non obèses et hypertendus ainsi que chez les individus non obèses et normotendus (133). Dans l'hypertension, les taux d'ANP sont augmentés afin de ramener la pression à la normale. Toutefois, lorsque l'individu est aussi obèse, ces taux sont diminués (134). Cela pourrait suggérer que l'obésité se développe avant l'hypertension. Dans cette optique, l'hypertension pourrait être causée par la stimulation de RAAS et du système nerveux sympathique qui accompagne l'obésité ainsi que par l'inhibition de l'ANP, suite à sa dégradation accrue par les récepteurs NPR-C plus abondants dans le tissu adipeux.
- Une nouvelle voie lipolytique a récemment été caractérisée dans les adipocytes humains par Sengenès *et al*, impliquant GC-A, le GMPc intracellulaire et la phosphorylation de la PKG (135). Ainsi, l'ANP se lierait à son récepteur membranaire avec activité intrinsèque de guanylyl cyclase, enclencherait la cascade intracellulaire du GMPc et ainsi stimulerait la lipolyse et ce, au même titre que l'isoprotérénol, un agoniste β -adrénergique. Cette découverte suggère qu'un défaut du système de l'ANP (diminution de l'activité du récepteur ou de son affinité pour l'ANP) entraînerait, en plus d'une baisse de la régulation de la pression artérielle par ce peptide, une diminution de la lipolyse conduisant à une accumulation de lipides dans le tissu adipeux (Annexe A).

corporelle (IMC) correspondant au gène du récepteur GC-A de l'ANP (137).

- Entre 1998 et 2002, il a été démontré que dans le tissu adipeux, le NO favorise le transport du glucose stimulé par l'insuline (138), augmente l'adipogénèse et la lipogénèse par stimulation de l'expression de gènes impliqués dans ces deux phénomènes (139, 140) et inhibe la lipolyse basale et stimulée par les catécholamines (141-144). Tous ces effets témoignent du rôle du NO dans le stockage des lipides de l'organisme (Annexe B).
- Il a été démontré que chez les sujets obèses, le NO est produit en plus grande quantité et les gènes codant pour eNOS, iNOS et PKG I (protéine kinase dépendante du GMPc de type I) sont exprimés à des niveaux plus élevés par rapport à ceux observés chez les sujets maigres (145). Dans la même étude, ces niveaux d'expression ont été fortement corrélés avec la pression sanguine lors d'une analyse de régressions linéaires multiples.
- Une étude récente a souligné l'importance de la iNOS dans l'inflammation au niveau du tissu adipeux (146). La hausse de l'activité lipolytique observée en condition d'inflammation entraîne l'augmentation de la concentration sanguine d'acides gras libres. Ces derniers se rendent au foie pour y être ré-estérifiés, augmentant la sécrétion de VLDL dans la circulation et par conséquent, la triglycéridémie. Le TNF α et l'IFN γ (interféron gamma), deux cytokines inflammatoires produites et sécrétées par les cellules adipeuses, augmentent l'expression de la iNOS. Cela a pour effet d'augmenter la production de NO qui inhibe l'effet pro-lipolytique des deux cytokines en condition normale. Toutefois, plusieurs travaux ont mis en évidence l'importante génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) en condition d'obésité et d'hypertension artérielle (147-151). Cette production accrue est en partie causée par

l'augmentation de l'expression de l'ADAMTS-1 et de l'ADAMTS-1 (152). Les ROS ont

concentrations sanguines de triglycérides et d'acides gras libres élevées même si la production de NO est augmentée et devrait diminuer la lipolyse (Annexe B).

Il a été rapporté dans la littérature que les systèmes de l'ANP et du NO interagissent entre eux de différentes façons. Au niveau du rein, l'inhibition *in vivo* de la NOS par le L-NAME augmente la sensibilité à l'ANP des glomérules rénaux isolés de rat et augmente la production de GMPc (155). L'ANP induit une hypotension entre autres via l'élévation de l'activité de la NOS dans l'endothélium vasculaire et les métabolites du NO (nitrites et nitrates) sont excrétés en plus grande quantité suite à l'infusion du peptide natriurétique chez le rat (156). Le peptide augmente aussi l'activité de la NOS dans les cellules corticales isolées du tubule collecteur du rein, suggérant que le système du NO prend part aux effets diurétique et natriurétique de l'ANP (157).

2.9 Modèles animaux et congénie

Les animaux sont depuis longtemps utilisés en recherche biomédicale. Lors du choix d'une espèce, les chercheurs considèrent la taille de l'animal, le temps de génération, l'accessibilité, les manipulations à effectuer, la génétique, la conservation des mécanismes et finalement les coûts liés à l'achat et au maintien de l'espèce choisie. L'utilisation de l'animal dans le but de trouver les causes des maladies et des remèdes pour l'être humain est justifiée par le fait que les principes biologiques fondamentaux (voies du métabolisme, de la régulation et du développement) ainsi que les gènes qui y sont impliqués sont conservés tout au long de l'évolution.

Une des manipulations génétiques très utiles est le croisement de deux souches pour produire une souche congénique. Une souche congénique possède le fond génétique d'une de ses deux souches parentes à l'exception d'un segment chromosomique de longueur variable qui

« receveuse » (la souche congénique possèdera le fond génétique de cette dernière). On obtient ainsi la première génération (dite « F1 ») dont tous les animaux sont hétérozygotes à tous les locus. Ces animaux sont ensuite rétro-croisés avec des animaux de la souche parentale « receveuse » pendant environ dix générations jusqu'à l'obtention d'animaux identiques à la souche « receveuse » (près de 99% du génome) à la seule exception du segment différentiel provenant de la souche « donneuse » (environ 1% du génome). Cette étape se fait en utilisant des marqueurs de la région sélectionnée. La dernière étape consiste à croiser un mâle et une femelle qui sont hétérozygotes pour les marqueurs dans la région d'intérêt et homozygotes pour le reste du génome de la souche « receveuse ». La création de souches congéniques permet de déterminer l'effet de la région introgressée (et donc des gènes qu'elle contient) sur un comportement quelconque, par exemple, la réponse de l'organisme à une diète ou au stress. Les souches congéniques utilisées pour la recherche de déterminants génétiques de la pression artérielle en sont un exemple. Notre équipe au Centre de recherche du CHUM à Montréal a généré de nombreuses souches congéniques pour différents segments de chromosomes. En utilisant la chirurgie de télémétrie pour l'enregistrement de la pression sanguine par une sonde implantée dans l'artère fémorale des rats, nous suivons les variations de pression d'une souche congénique à l'autre en rétrécissant les segments de façon à définir une petite région d'intérêt de laquelle il est possible d'étudier les gènes qui s'y trouvent et identifier ceux contribuant au phénotype de pression artérielle.

Dans la présente étude, cinq souches ont été utilisées : BN.Lx (« Brown Norway » congénique) (158, 159), SHR (Rat spontanément hypertendu), SHR-1N (Rat spontanément hypertendu congénique 1N) (160, 161), S (Dahl sensible au sel) et SM9 (Dahl congénique) (162).

chromosome 8 de la souche PD/Cub (« polydactylous ») inséré dans le fond génétique de la souche BN/Cub, normotendue et normotriglycéridémique (la souche BN/Cub sert souvent de souche contrôle dans la recherche cardiovasculaire; la souche PD/Cub présente une hypertriglycéridémie et une résistance à l'insuline plus grande que la souche SHR). Ce segment contient plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone, notamment le groupe de gène *ApoA-II/ApoC-III/ApoA-IV*. Celui-ci a été relié à des troubles métaboliques, de même que ses homologues murin et humain. Une étude de Seda et ses collègues (163) a démontré que la souche BN.Lx a une triglycéridémie à jeun plus élevée que BN/Cub sous diète normale. De plus, une diète riche en sucrose provoque une augmentation de la concentration sanguine d'acides gras libres et une diminution de la tolérance au glucose chez BN.Lx.

2.9.2 Rat spontanément hypertendu (SHR)

La souche SHR est caractérisée par une pression artérielle élevée (systolique et diastolique) et elle est le modèle génétique le plus étudié dans l'hypertension et dans l'accident cérébrovasculaire (« stroke-prone »). Elle dérive de la souche Wistar Kyoto (WKY) par croisement entre un mâle avec une légère hypertension et une femelle avec pression sanguine élevée (164). Les rats SHR développent spontanément de l'hypertension entre sept et quinze semaines d'âge sans exception (165). Il a été rapporté par notre groupe que les glomérules et les cellules musculaires lisses aortiques des rats SHR présentent une réponse accentuée à l'ANP, accompagnée d'une augmentation des taux d'ARN messager de son récepteur GC-A, comparés aux rats WKY (66). Ces observations suggèrent un dérèglement de la transcription de ce récepteur membranaire puisque

cellules adipeuses (168). Cela est dû à une délétion génomique dans le gène *Cd36*, conduisant à l'absence de la translocase des acides gras libres au niveau des membranes plasmiques des cellules adipeuses. Les acides gras libres restent par conséquent dans la circulation sanguine et inhibent l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques (muscles, etc.).

2.9.3 Rat spontanément hypertendu congénique 1N (SHR-1N)

Cette souche ne diffère de la souche SHR que par le segment RNO20 du chromosome 20 de la souche BN.Lx. Cette région contient entre autres les gènes du TNF α , de PPAR δ , de RXR β , de hsp70 et ceux impliqués dans le complexe majeur d'histocompatibilité (RT1). Nos études génétiques (160) ont mis en évidence la co-ségrégation du locus de RT1 (contenant HSP70 et *tnf*) avec la pression sanguine et la masse ventriculaire gauche. Aussi, il a été démontré récemment (169) que les rats SHR-1N 1) engraisent plus, 2) développent une intolérance au glucose plus grande, 3) montrent des concentrations sanguines de leptine plus élevées et 4) présentent une élévation de leur pression artérielle comparativement aux rats SHR lorsque les deux souches sont soumises à une diète HF/S. Or, sous diète normale, les rats SHR-1N ont une pression systolique et une pression diastolique plus faibles que les rats SHR.

2.9.4 Dahl sensible au sel (DSS ou S)

La souche Dahl sensible au sel est issue d'une sélection de rats Sprague-Dawley dont le développement de l'hypertension est sensible au sel (lorsque nourris avec une diète riche en NaCl)

(170). Cette souche a été créée entre frères et sœurs pendant sept générations et la souche est

insensible aux effets natriurétique et diurétique de l'ANP, suggérant un dérèglement de l'expression du récepteur du peptide (GC-A) au niveau du rein (172-174). Les animaux présentent une résistance vasculaire rénale accrue ainsi qu'une faible excrétion sodique. Aussi, les rats de cette souche présentent une incapacité à augmenter leur production de NO suite à la prise d'une diète riche en sodium. À l'opposé, une telle diète stimule la NOS à générer du NO chez les Dahl résistant au sel, les protégeant du développement d'une hypertension et de dommages vasculaires et rénaux (175). Les Dahl sensibles au sel ont des concentrations plasmatiques de triglycérides et d'insuline plus élevées que les Sprague-Dawley (176).

2.9.5 Dahl congénique (C2S.M9 ou SM9)

Cette troisième souche congénique possède le fond génétique de la souche Dahl à l'exception d'un segment (D2Chm25-D2Rat131/Lt) du chromosome 2 provenant de la souche normotendue Milan (MNS). Elle a été produite par l'équipe du Dr. Alan Y. Deng à notre Centre de recherche. Ce segment contient entre autres les gènes codant pour les sous-unités $1\alpha 1$ et $1\beta 1$ de GCs, récepteur du NO, ainsi que pour *Npr1*, gène du récepteur de l'ANP (GC-A). Elle présente une pression artérielle plus basse que celle de sa souche parentale S.

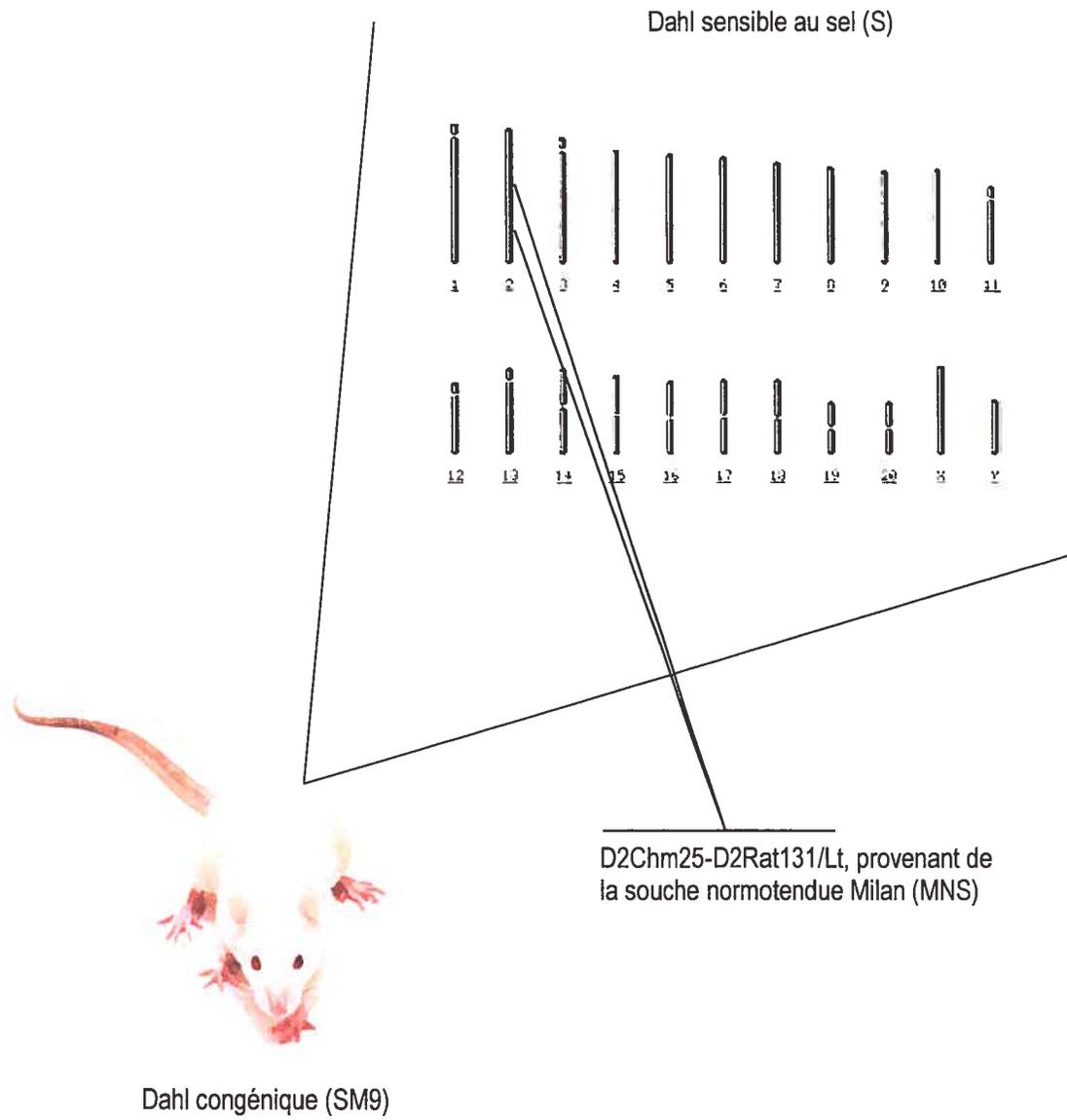


Figure 3 Schéma de la souche SM9

- Le degré d'obésité affecte la réponse à l'ANP et au NO chez des modèles génétiques de l'hypertension artérielle;
- L'existence d'un polymorphisme au niveau des récepteurs de l'ANP et du NO modifie la réponse à ces deux agents chez des modèles génétiques de l'hypertension artérielle selon le degré d'obésité.

L'objectif visé était le suivant :

Comparer différents paramètres métaboliques et rénaux en condition basale et en réponse à l'ANP et au NO chez différents modèles génétiques de l'hypertension (avec une souche congénique pour les récepteurs de ces deux molécules) par rapport à leurs contrôles, suite à la prise d'une diète normale ou riche en gras et en sucrose.

3.1 Animaux

Pour cette étude, nous avons utilisé des rats mâles hypertendus SHR commerciaux (Charles River) et SHR et SHR-1N provenant de notre élevage (Centre de recherche du CHUM) ainsi que des rats mâles hypertendus SHR, SHR-1N et normotendus BN.Lx provenant de l'élevage d'origine (Institut de Biologie et Génétique médicale de la Première Faculté de Médecine de l'Université Charles, Prague, République Tchèque). De plus, nous avons utilisé des rats S et SM9 développés par le Dr. Alan Y. Deng. Pour la durée des protocoles, les animaux étaient maintenus à l'animalerie du Centre de recherche du CHUM (CRCHUM) ou à l'animalerie de l'Institut de Biologie et Génétique médicale de Prague, à 22°C sur un cycle lumière/obscurité de 12h/12h. Ils avaient librement accès à de la nourriture (Teklad global, diète rongeurs #2018, 18% de protéines, 3,4 Kcal/g) et à de l'eau du robinet. Ils étaient âgés de 14 semaines lors du début des protocoles expérimentaux. Dans l'étude, environ la moitié des rats ont été soumis à une diète HF/S (HF/S; Bioserv #F3282, 5,3 Kcal/g) (Tableau I). Les protocoles ont été acceptés par le Comité institutionnel de protection des animaux (CIPA) du CHUM.

3.2 Matériel

L'ANP (« Rat atrial natriuretic factor » (1-28)) provenait de Bachem (Cat. #H2100.0500), le SNP (Nitroprussiate de sodium dihydraté), de Calbiochem (Cat. #567538) et l'IBMX (Isobutyl-méthyl-xanthine) de Sigma (Cat. #I-5879). Le kit ELISA utilisé pour analyser l'insuline sérique provenait de Linco Research (Cat. #EZRM1-13), le kit pour les acides gras libres sériques de Cedarlane (NEFA-C Cat. #994-75409) et celui pour le glycérol dans le milieu d'incubation du tissu adipeux de Randox

(Cat. #994-75409). Les électrolytes sériques ainsi que le sodium, le potassium, le calcium et la

3.3 Méthode

3.3.1 Protocoles expérimentaux

Les rats ont été séparés en deux grands groupes : le premier a suivi le protocole appelé « Métabolique » et le deuxième, le protocole « Excrétion urinaire » (Figure 4). Pour chaque protocole, les animaux ont été re-divisés en deux sous-groupes, N pour diète normale et HF/S pour diète HF/S. Les rats Dahl et Dahl congéniques n'ont suivi que le protocole « Métabolique ».

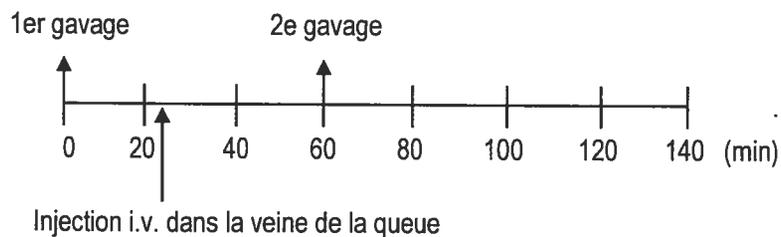
3.3.1.1 Protocole « Métabolique »

Les animaux ont été pesés et du sang a été prélevé à jeun à différents moments du protocole pour déterminer si la diète riche avait un effet sur le poids corporel et les paramètres sanguins suivant : triglycérides (TG), acides gras libres (AGL), insuline et glucose. De plus, une heure après injections intraveineuses d'ANP 30 µg/kg et de SNP 20 µg/kg (donneur de NO), ces mêmes paramètres ont été étudiés. Afin d'évaluer la sensibilité à l'insuline des animaux, l'indice HOMA-IR (« Homeostasis assessment model for insulin resistance ») a été calculé. L'indice HOMA-IR est obtenu en effectuant le calcul suivant :

$$\frac{\text{glycémie à jeun (mM)} \times \text{insulinémie à jeun (mUI/mL)}}{22,5}$$

Plus l'indice est élevé, plus il y a résistance à l'insuline. De plus, les animaux de ce protocole ont subi un test oral de tolérance au glucose au cours duquel ils subissaient un gavage à jeun de 2 g de glucose 30% dans une solution aqueuse NaCl 0,9% par kg de poids corporel. La glycémie était mesurée au temps 0 puis à intervalles de 30 minutes suivant le gavage, sur une période de deux

gavages (5% du poids corporel en volume d'eau) ont été effectués aux temps 0 et 60 minutes après environ 16 heures de jeûne dans différentes conditions : basale ou après injections intraveineuses d'ANP (1 et 3 μg) ou de SNP (5 μg) pour déterminer l'effet de ces deux agents sur l'excrétion urinaire d'eau et de sel. Pour ce faire, les rats ont été placés dans des cages métaboliques individuelles et des échantillons d'urine ont été collectés à des intervalles de 20 minutes sur une période de 140 minutes après le premier gavage (temps 0). Les injections étaient effectuées après la collecte du premier échantillon (au temps 20 min). Les aires sous les courbes de réponse ont été calculées à partir des résultats exprimés en relation avec le poids corporel (ex. : volume d'urine/100g de poids corporel).



À la fin du protocole, les animaux ont été placés encore une fois dans des cages métaboliques individuelles (sans nourriture, mais avec accès libre à l'eau) pour une collecte d'urine de 24 heures afin de mesurer leur ingestion d'eau et excrétion d'urine, de sodium, potassium, calcium et créatinine.

Le jour du sacrifice, les rats à jeun ou non (rats BN.Lx, SHR-1N et SHR du protocole « Métabolique ») de tous les groupes et protocoles étaient anesthésiés avec 4% d'isoflurane en

température de la pièce à 2800 rpm et le sérum était aliquoté et congelé à -35°C pour analyses ultérieures. Les organes étaient pesés et congelés dans de l'azote liquide pour être ensuite gardés à -80°C. Les parties distales du tissu adipeux épидидymal étaient coupées et pesées pour mesurer la lipolyse et la lipogénèse. Le reste du tissu était congelé comme décrit précédemment.

3.3.2 *Mesure de la lipolyse dans le tissu adipeux épидидymal*

Des morceaux des parties distales du tissu adipeux épидидymal étaient pré-incubés individuellement, immédiatement après pesée (environ 150 mg chacun), dans une solution Krebs-phosphate (NaCl 130 mM, KCl 5,2 mM, CaCl₂ · 2 H₂O 1,4 mM, KH₂PO₄ 1,3 mM, MgSO₄ · 7 H₂O 1,3 mM, Na₂HPO₄ 14,3 mM, BSA – « Bovine serum albumin » - sans acides gras 3%, pH 7,4) contenant de l'IBMX 100 µM (inhibiteur de phosphodiésterases pour éviter la dégradation du GMPc produit lors de la stimulation) pendant 15 minutes à 37°C sous agitation. Par la suite, le tissu adipeux était transféré dans la même solution Krebs-phosphate sans IBMX et contenant de l'acide acétique (500 µM, véhicule de l'ANP) ou de l'ANP (10⁻⁷ M final) pour une stimulation de 90 minutes, toujours sous agitation. À la fin de la stimulation, le milieu d'incubation était récupéré et aliquoté pour détermination du glycérol.

3.3.3 *Mesure de la lipogénèse dans le tissu adipeux épидидymal*

Des morceaux des parties distales du tissu adipeux épидидymal étaient pré-incubés individuellement, immédiatement après pesée (environ 200 mg chacun), dans une solution Krebs-bicarbonate (NaCl 120 mM, KCl 4,8 mM, CaCl₂ · 2 H₂O 1,3 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ · 7 H₂O 1,2

1,1 M HCO₃⁻, 0,05 M BSA – Bovine serum albumin – sans acides gras 0,25%, Glucose 0,09%

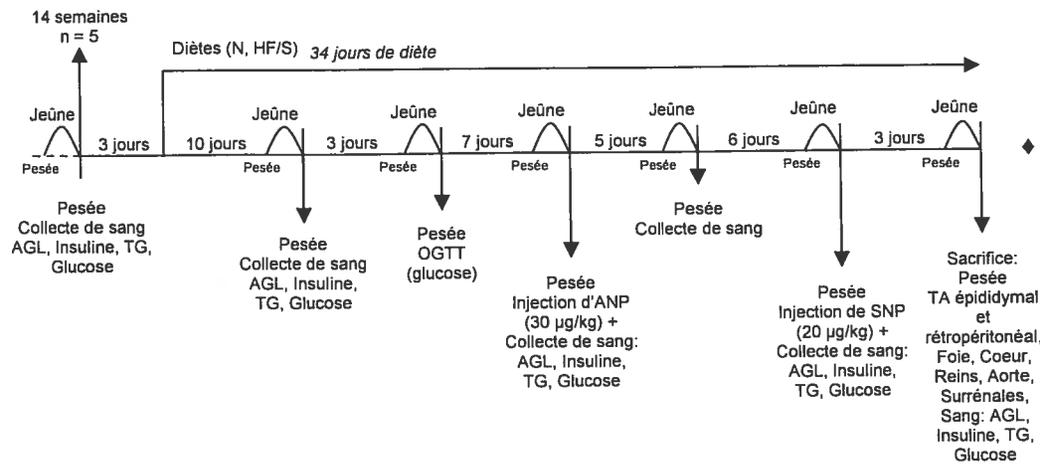
(500 μM) ou de l'ANP (10^{-7} M final) pour une stimulation de 90 minutes sous agitation. À la fin de la stimulation, le tissu était lavé avec de la saline et mis dans une solution chloroforme/méthanol (2 :1) à 4°C pendant une nuit complète. Le lendemain, du KH_2PO_4 2% était ajouté et les tubes étaient remis à 4°C pendant une nuit complète. Le troisième jour, la phase aqueuse supérieure était aspirée et 4 mL de la phase organique étaient prélevés et déposés dans des bouteilles pour laisser évaporer le chloroforme. Après évaporation, du liquide à scintillation était ajouté aux bouteilles et la radioactivité était mesurée.

3.4 Analyses statistiques

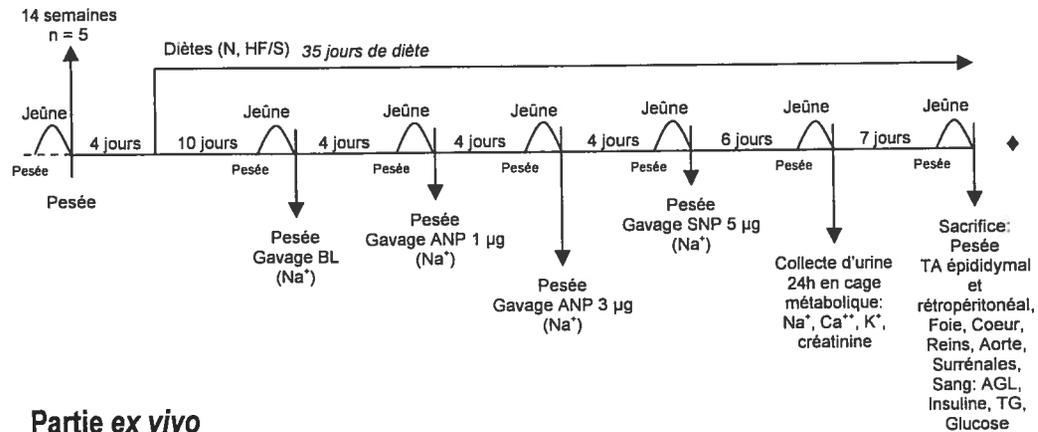
Les résultats présentés dans ce travail sont les moyennes de chaque groupe contrôle et expérimental plus ou moins l'erreur standard de la moyenne (SEM). L'analyse statistique utilisée pour déterminer les effets de souche, de diète et de traitement séparément est l'analyse de variance (ANOVA) à un facteur. L'analyse ANOVA à deux facteurs avait d'abord été faite avec le logiciel Statview 5,0, mais comme l'interprétation des résultats était ardue étant donné la complexité et l'ampleur des résultats, il a été convenu de simplifier les analyses à un paramètre à la fois, soit la souche, la diète ou le traitement. Une ANOVA à mesures répétées a été utilisée pour les mesures effectuées à plusieurs reprises dans le temps pendant les protocoles (concentrations sanguines basales, glycémies mesurées lors du test oral de tolérance au glucose et données recueillies pour les gavages sous différentes conditions (volume et quantité de sodium urinaires relatifs)). Les résultats étaient considérés significatifs lorsque la p-value était plus petite que 0,05 ($p < 0,05$).

Tableau III Comparaison de la composition en nutriments des deux diètes utilisées dans l'étude

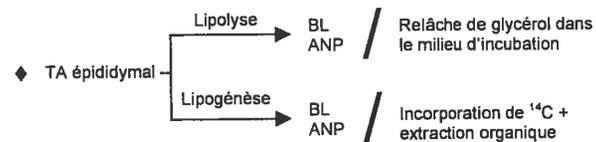
Nutriments	Diètes	
	Diète normale : #2018 Teklad Global	Diète HF/S : #F3282 Bioserv
Protéines (%)	18,90	19,80
Matières grasses (%)	5,70	32,21
Fibres (%)	3,80	0,00
Cendres (%)	5,90	3,42
Extraits sans azote (%)	55,70	N/A
Hydrates de carbone (%)	57,33	40,76
Amidon (%)	41,24	N/A
Sucres (%)	4,93	N/A
Énergie digestible (kcal/g)	3,40	N/A
Énergie métabolisable (kcal/g)	3,30	N/A
Profil calorique total : protéines, hydrates de carbone et matières grasses (kcal/g)	N/A	5,32



Protocole « Excrétion urinaire »



• Partie ex vivo



Légende

AGL : Acides gras libres

ANP : Peptide natriurétique auriculaire

BL : Basal(e)

C : Atome de carbone

HF/S : Riche en gras et en sucrose

N : Normale

OGTT : Test oral de tolérance au glucose

SNP : Nitroprussiate de sodium

TA : Tissu adipeux

TG : Triglycérides

4.1 Valeurs pondérales

4.1.1 Comparaison du poids corporel et des organes des différentes souches étudiées sous diète normale

La prise de poids corporel n'était pas significativement différente entre les souches BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 recevant la diète normale (Figure 5a). Les cinq souches étudiées ont donc présenté une croissance similaire entre le début et la fin de l'étude d'une durée de cinq semaines.

Les figures 6 et 7 présentent les poids relatif (gauche) et absolu (droite) de plusieurs organes d'intérêt impliqués dans les fonctions hémodynamiques et métaboliques. Nous avons noté qu'en général sous diète normale, les poids relatif et absolu des organes (tissus adipeux épидидymal et rétro-péritonéal, cœur, reins, foie) étaient plus petits chez BN.Lx, à l'exception des poids de l'aorte et des surrénales. En effet, le poids relatif de l'aorte des souches BN.Lx, SHR-1N et SHR n'étaient pas différents, tandis que celui de S et SM9 était plus petit et les surrénales étaient plus grosses chez la souche BN.Lx lorsque leur poids est exprimé en relation avec le poids corporel. Les souches hypertendues avaient toutes un cœur et des reins plus gros que ceux de la souche normotendue BN.Lx. Il est établi dans la littérature (175, 177-179) que les souches SHR et Dahl sensible au sel ayant une pression artérielle élevée présentent une hypertrophie ventriculaire gauche et ont des reins plus gros. L'hypertrophie cardiaque apparaît lorsque le cœur est soumis à une pression élevée demandant un travail plus important que la normale. De même, les reins qui filtrent le sang sont soumis à cette pression élevée et des dommages en résultent, diminuant la capacité des reins à débarrasser le sang des déchets et conduisant à une insuffisance rénale. Il a été démontré dans le passé par notre groupe (180) que chez les rats SHR, le poids relatif des reins chez les nouveaux-nés

est plus élevé que celui des nouveaux-nés normotendus BN.Lx, mais qu'en

évidence une corrélation négative entre la pression sanguine chez les rats adultes et la grosseur de leurs reins. Tout indique que bien que des reins hyperplasiés (la synthèse d'ADN dans les reins des jeunes rats SHR est augmentée (181)) soit précurseurs du développement de l'hypertension, une fois installée cette dernière entraîne une diminution de la croissance tissulaire rénale (atrophie). Les rats de la présente étude ont été utilisés entre l'âge de 14 et 19 semaines, ce qui est relativement jeune. Par conséquent, l'effet de la pression artérielle sur l'atrophie rénale n'est probablement pas encore enclenché.

Une différence significative entre les deux types de souches hypertendues a été constatée : les souches Dahl avaient des reins plus gros en absolu que ceux de SHR-1N et SHR (Figure 6). Cela est en partie dû au fait que le poids corporel des rats S et SM9 était plus élevé que celui des rats SHR et SHR-1N. Lorsqu'exprimé relativement au poids corporel, le poids des reins de S et SM9 se rapproche de celui des deux autres souches hypertendues. Toutefois, la petite différence toujours visible pourrait suggérer que les reins sont plus hypertrophiés chez Dahl. Il a été rapporté dans la littérature que la transplantation d'un rein de l'une des deux souches, SHR ou S, dans un animal normotendu contrôle est suffisante pour faire élever la pression artérielle chez l'animal receveur (182, 183). À première vue, le rein semble jouer un rôle similaire chez les deux souches hypertendues. Toutefois, rappelons que le rein est l'organe responsable de la gestion du sel de l'organisme et que le développement de l'hypertension artérielle chez la souche Dahl est sensible au sodium contenu dans l'alimentation. Cela pourrait avoir un impact différent sur leurs reins par rapport à ceux de la souche SHR.

Aussi, SM9 a présenté une prise de poids sous diète normale similaire à celle de S, mais un poids des tissus adipeux significativement plus petit (Figure 6), suggérant que le segment D²Chm25.

4.1.2 Effet de la diète HF/S sur le poids corporel et des organes des différentes souches étudiées

L'effet d'une diète riche sur le poids corporel a été très bien caractérisé dans la littérature : lors de la prise d'une diète riche en gras et/ou en hydrates de carbone, il y a augmentation du poids corporel et de la masse adipeuse chez l'animal comme chez l'humain. Nos résultats concordent avec ces observations, à l'exception des valeurs obtenues pour la souche normotendue BN.Lx. Curieusement, cette souche ne voit pas son poids corporel augmenter de manière significative sous diète riche, contrairement à toutes les autres souches (Figure 5a). Par contre, nos résultats montrent qu'il y a tout de même augmentation du poids des tissus adipeux chez cette souche (Figure 6), ce qui pourrait suggérer une redistribution du gras des autres organes vers les tissus adipeux. De plus, puisqu'il ne semble pas y avoir d'accumulation par l'organisme des lipides ingérés (car le poids corporel ne change pas), la souche BN.Lx pourrait présenter une oxydation accélérée des lipides suite à la prise de la diète riche. Il pourrait par ailleurs être suggéré que la souche BN.Lx soit résistante au développement de l'obésité puisqu'elle n'engraisse pas en condition de diète HF/S. Chez les quatre autres modèles génétiques étudiés, la diète HF/S a eu l'effet attendu. Les souches peuvent être placées dans l'ordre suivant quant à l'importance de leur prise de poids après avoir été nourries pendant cinq semaines avec la diète HF/S : SM9 > S = SHR-1N > SHR > BN.Lx (Figure 5b). La différence la plus importante de prise de poids et de masse adipeuse sous diète HF/S par rapport à celles observées sous diète normale est survenue chez la souche Dahl congénique, SM9. De plus, la tendance observée, bien que non significative ($p < 0,0585$), entre les souches SHR et S, les deux modèles génétiques de l'hypertension contrôles de l'étude, suggère que la souche S serait plus

... pourrait développer un degré d'obésité

souche SHR sous la même diète bien que sous diète normale, il n'y ait pas de différence de prise de poids entre ces deux souches hypertendues. Nos résultats ont aussi tendance à montrer une différence dans la prise de poids de SHR-1N et SHR (Figure 5b); de plus, le poids relatif du tissu adipeux épидидymal était plus élevé chez la souche congénique (Figure 6). Cette différence de souche suggère que le segment RNO20 provenant de la souche BN.Lx contient un ou des gène(s) impliqués dans le contrôle de la prise de poids suite à la consommation d'une diète HF/S.

Toujours sous diète HF/S, le poids absolu du foie des rats SM9 a augmenté (Figure 7). De nombreuses publications ont souligné le lien existant entre les composantes du syndrome métabolique (obésité, résistance à l'insuline, etc.) et la stéatose hépatique non-alcoolique (184-187). Cette maladie du foie est caractérisée par une accumulation de lipides dans le cytosol des hépatocytes. La souche SM9 pourrait donc être plus sensible au développement d'un foie « gras » que les autres souches. Il est à noter que ce phénomène est aussi observé dans plusieurs autres organes, comme les reins, lors d'une prise de poids importante. Étrangement, les reins de BN.Lx, SHR et SM9 ainsi que le foie de SHR étaient en général plus petits (poids relatifs et absolus) chez le groupe nourri avec la diète HF/S. Normalement, lors de la prise d'une diète riche, le poids des reins augmente (188-190). Une diminution de la masse rénale peut être un signe d'anomalies sévères à ce niveau : la nécrose cellulaire apparaît à un stade avancé et la perte de néphrons fonctionnels peut conduire à une insuffisance rénale.

BN.Lx	≈ 10 g	↔	< que les autres souches	TAs ↑, Rs ↓
SHR-1N	≈ 10 g	↑↑	-	TAs ↑ (+ que SHR), Surr ↑
SHR	≈ 10 g	↑	-	TAs ↑, Rs ↓, F ↓, Surr ↑
S	≈ 10 g	↑↑	Rs et F > que SHR-1N et SHR	TAs ↑
SM9	≈ 10 g	↑↑↑	TAs < que S, Rs et F > que SHR-1N et SHR	TAs ↑, Rs ↓

Légende : TAs = Tissus adipeux épидидymal et rétro-péritonéal, Rs = Reins gauche et droit, F = Foie, Surr = Surrénales

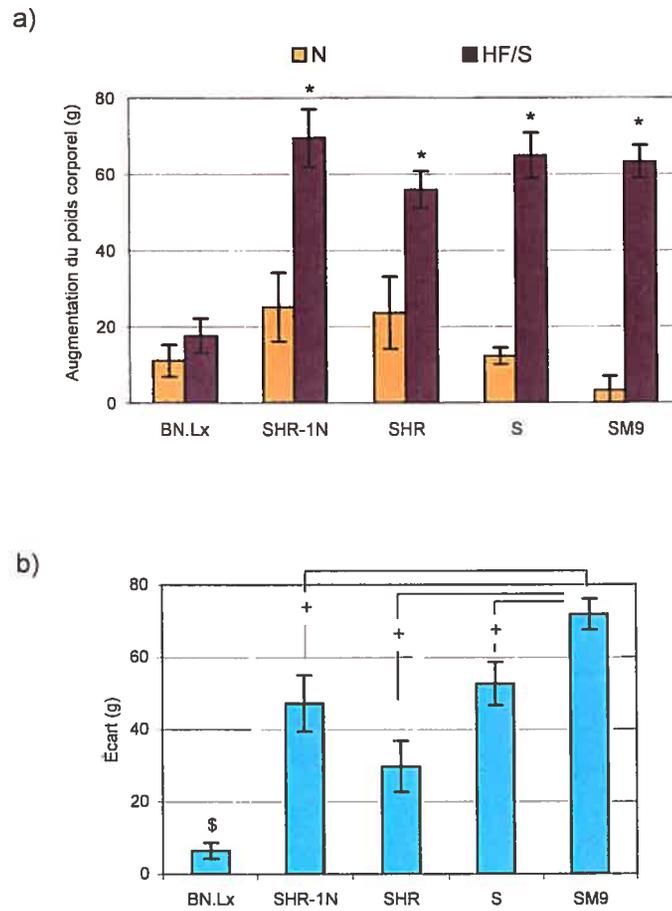
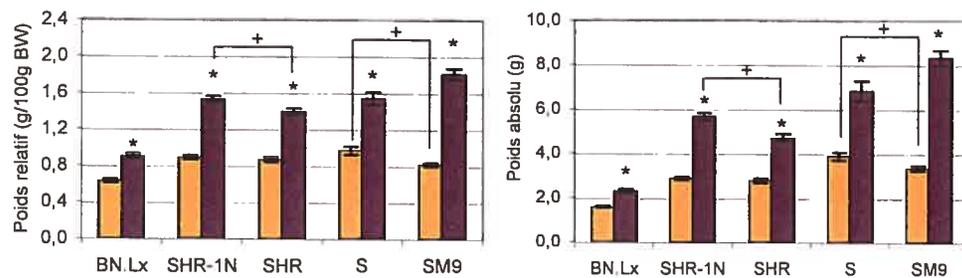


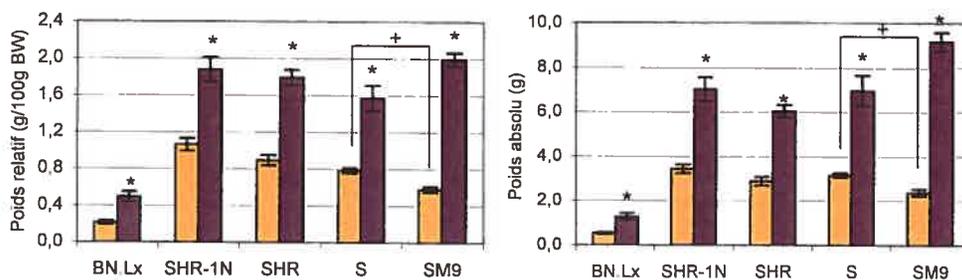
Figure 5 Effet de la diète HF/S sur la prise de poids corporel des rats BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 après 5 semaines de diète a) prise de poids, b) écart de prise de poids entre le groupe sous diète normale (N) et celui sous diète HF/S pour chacune des souches. *: $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, \$: $p < 0,05$ par rapport aux autres souches, + : $p < 0,05$

■ N ■ HF/S

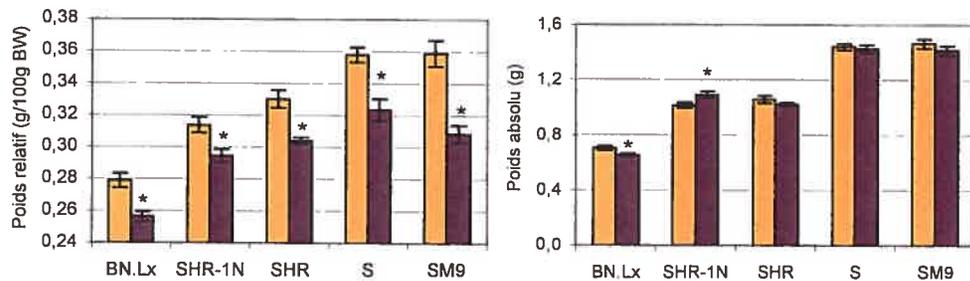
Tissu adipeux épидidymal



Tissu adipeux rétro-péritonéal



Rein gauche



Rein droit

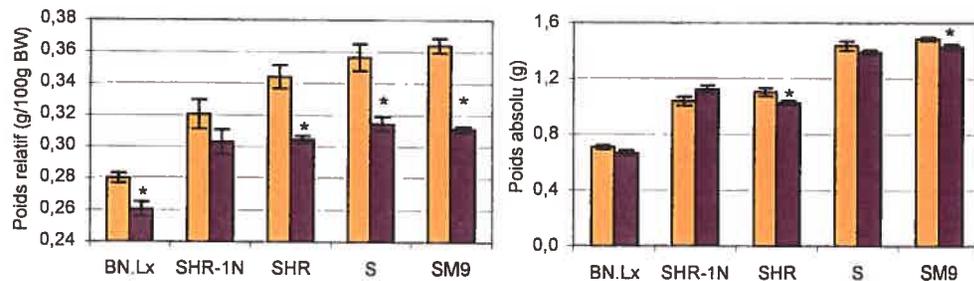


Figure 6 Poids relatifs et absolus des tissus adipeux et des reins chez BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9

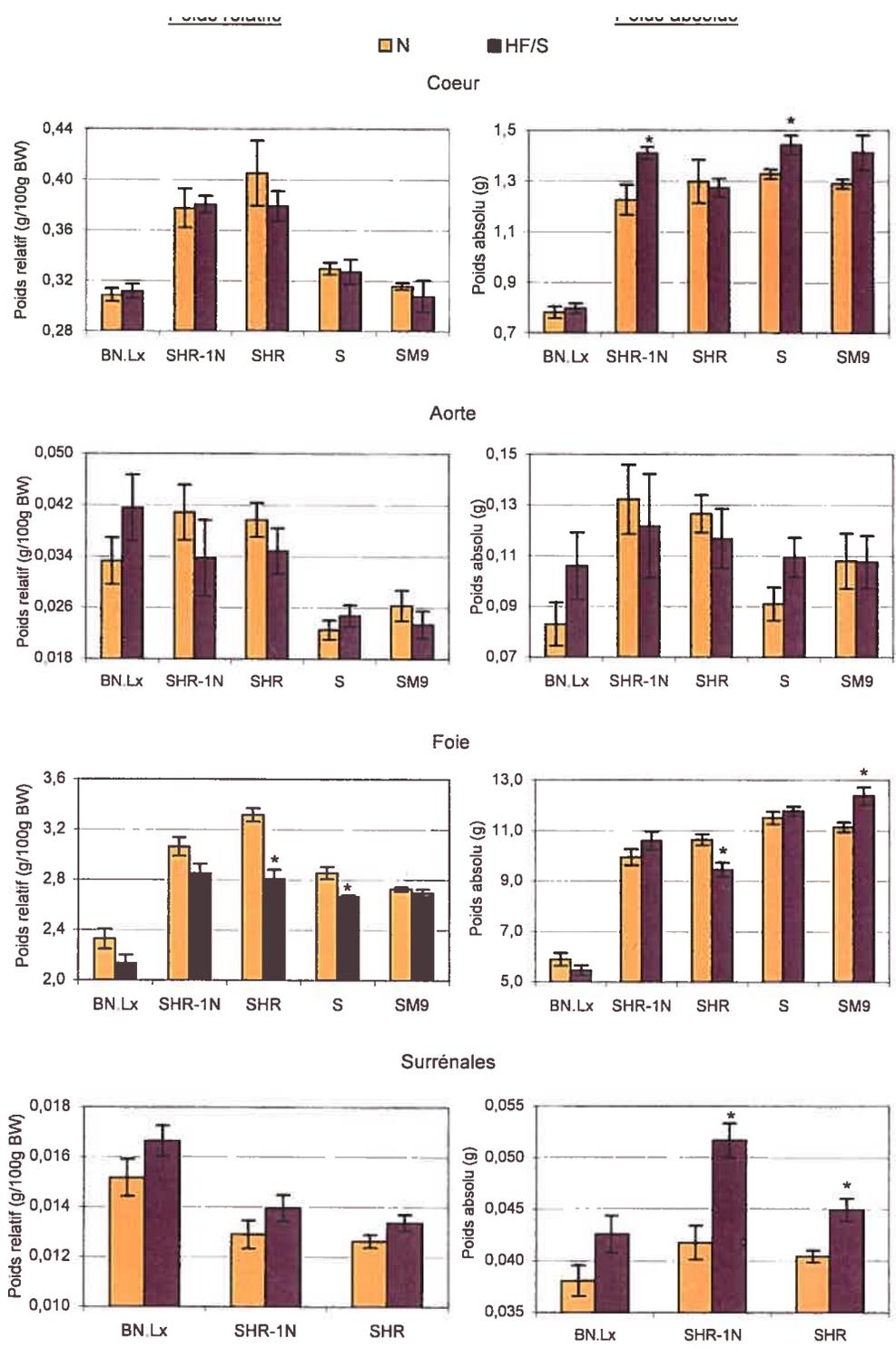


Figure 7 Poids relatifs et absolus du coeur, de l'aorte, du foie et des surrénales chez BN.Lx, SHR-1N,

présentation et la discussion des prochains résultats se feront de la façon suivante pour chaque paramètre étudié :

- Tout d'abord, une comparaison des souches sous diète normale sera faite;
- L'effet de la diète HF/S sur les valeurs basales sera ensuite discuté;
- Ainsi que l'effet de l'ANP sur les valeurs basales sous les deux diètes (si applicable);
- De la même manière, l'effet du SNP sous diètes normale et HF/S suivra (si applicable);
- Pour finir, une comparaison des réponses des deux systèmes qui partagent un même second messenger, le GMPc, sera faite (si applicable).

4.2 Concentrations sanguines

4.2.1 Comparaison des concentrations sanguines basales des souches étudiées sous diète normale²

Sous diète normale, la glycémie était sensiblement la même chez les cinq souches étudiées, soit dans les valeurs normales. L'insulinémie était par contre environ deux fois plus élevée chez SHR-1N (Figure 8b, à gauche), indiquant un problème de sensibilité à l'insuline chez cette souche déjà sous diète normale. L'insuline est l'hormone impliquée dans le métabolisme du glucose la plus importante. En périodes post-prandiales, ses niveaux sanguins sont élevés afin de favoriser l'utilisation et/ou le stockage du glucose fourni par les aliments ingérés. Ses effets sont déclenchés par sa liaison avec son récepteur membranaire IRS-1 au niveau notamment des cellules du muscle squelettique et du tissu adipeux. Une insulinémie basale élevée sans une glycémie diminuée à cause d'une utilisation accrue du glucose par les cellules périphériques est généralement associée à une incapacité de l'insuline à stimuler l'utilisation du glucose via IRS-1. Cela entraîne une surproduction

dont le fondement génétique est différent de celui des souches BN.Lx, SHR-1N et SHR. En effet, la lipolyse produit des acides gras libres (issus des triglycérides hydrolysés) qui se retrouvent dans la circulation sanguine. Ces lipides se rendent au foie où ils subissent une ré-estérification dans le but de reformer des triglycérides qui seront à leur tour relâchés dans la circulation.

Comparaison des concentrations sanguines basales de la souche SHR-1N avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Les concentrations sanguines de glucose, de triglycérides et d'acides gras libres étaient similaires entre BN.Lx, SHR-1N et SHR (Figure 8a,c,d, à gauche). L'insulinémie était toutefois nettement supérieure chez SHR-1N par rapport à SHR (valeurs d'insulinémie pour BN.Lx non disponibles; Figure 8b, à gauche). Cette différence entre SHR-1N et SHR, qui partagent la majeure partie de leur génome, est vraisemblablement due au segment introgressé du chromosome 20 provenant de BN.Lx.

Comparaison des concentrations sanguines basales de la souche SM9 avec celles de sa souche parentale hypertendue, S

Les concentrations sanguines basales des souches S et SM9 ne diffèrent pas (Figure 8, à gauche), suggérant que le segment du chromosome 2 de MNS n'intervient pas dans le métabolisme basal du glucose et des lipides.

4.2.2 Effet de la diète HF/S sur les concentrations sanguines basales des souches étudiées

Les concentrations sanguines basales de glucose, de triglycérides et d'acides gras libres augmentent progressivement le glycémie à

transport du glucose à travers la membrane plasmique pour subvenir aux besoins des tissus et organes ou simplement pour son stockage sous forme de glycogène ou de lipides. De plus, les acides gras libres se retrouvent à des concentrations augmentées en condition d'obésité, suite à une activité lipolytique stimulée. Les principaux régulateurs des niveaux plasmatiques d'acides gras libres sont les catécholamines en condition de jeûne (stimulation) et l'insuline en condition post-prandiale (inhibition). Or, comme il y a résistance à l'insuline chez les sujets et animaux obèses (196), cette dernière ne peut plus maintenir son effet inhibiteur sur la lipolyse. Il y a donc sécrétion accrue d'acides gras libres dans la circulation. Par conséquent, la triglycéridémie est aussi plus élevée suite à la prise d'une diète riche en gras et/ou en sucrose, car il y a une plus grande quantité d'AGL qui se rendent au foie pour y être ré-estérifiés en TG. Ceux-ci sont par la suite libérés dans le sang sous forme de VLDL. Les résultats de notre étude montrent qu'après 5 semaines de diète HF/S, la glycémie n'est pas encore augmentée chez la majorité des souches étudiées : BN.Lx, SHR-1N et S (Figures 9a, 10a et 12a). Seules les souches SHR et SM9 ont vu leur concentration sanguine de glucose augmenter en même temps que celle de leur insuline après 10 jours de diète riche, comme il est attendu lors du développement de la résistance à l'insuline (Figures 11 a,b et 13a,b).

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SHR-1N avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Étrangement, la souche SHR-1N a présenté une glycémie diminuée après 25 jours de diète riche, sans modification de son insulinémie (Figure 10a,b). Cela pourrait suggérer que chez cette souche, la prise de la diète HF/S augmente l'efficacité de l'insuline à favoriser l'utilisation du glucose

s'est adapté à un contenu plus important en gras et en hydrates de carbone dans leur nourriture (Figures 9b, 10c et 11c). Finalement, les AGL circulants ont été augmentés chez SHR-1N seulement (Figure 10d). Le segment RNO20 influencerait donc aussi la concentration sanguine d'acides gras libres lorsque les animaux sont nourris avec un régime enrichi en gras et en sucre.

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SM9 avec celles de sa souche parentale hypertendue, S

Fait étonnant, chez la souche Dahl l'insulinémie a eu tendance à diminuer légèrement avec la prise de la diète riche (Figure 12b), ce qui pourrait révéler une diminution de la production d'insuline par le pancréas. La diète HF/S n'a pas changé les taux de TG et d'AGL sanguins chez S (Figure 12c,d). Quant à la souche SM9, la triglycémie n'a pas été modifiée par la diète riche, tandis que la concentration d'acides gras libres dans le sang a été diminuée (Figure 13c,d). Ces résultats pourraient signifier que chez la souche Dahl sensible au sel, le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt du chromosome 2 provenant de la souche MNS, contenant le gène du récepteur à l'ANP ainsi que ceux codant pour GCs, a une influence sur les AGL sanguins. Il pourrait être proposé que le récepteur de GC-A de MNS modifie la réponse à l'ANP sur la lipolyse. La mobilisation des lipides stimulée par le peptide natriurétique qui favoriserait normalement une libération accrue d'acides gras libres dans la circulation pourrait en être affectée.

4.2.3 Effet de l'ANP sur les concentrations sanguines basales³

L'ANP a des propriétés vasodilatatrice, diurétique et natriurétique bien connues. Cependant,

Il a récemment été démontré que l'ANP joue un rôle dans la

acides gras libres. Nous avons donc voulu évaluer les effets de l'ANP sur les concentrations sanguines basales selon le profil génétique des différentes souches étudiées.

4.2.3.1 Diète normale

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SHR-1N suite à l'injection d'ANP avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Sous diète normale, les souches parentales de SHR-1N, BN.Lx et SHR, ont vu leur glycémie augmenter suite à l'injection d'ANP (Figure 14a). En revanche chez SHR, l'ANP a diminué l'insulinémie, la triglycéridémie et la concentration sanguine d'AGL (Figure 14b,c,d); en général, l'ANP améliorerait donc le profil métabolique de la souche SHR. Par contre, ces effets n'ont pas été retrouvés chez sa souche congénique SHR-1N, à l'exception de la baisse de l'insulinémie (Figure 14b). Ces observations pourraient suggérer que la sensibilité de la réponse à l'ANP sur la glycémie serait le résultat de l'interaction d'un ou de plusieurs gène(s) contenu(s) dans le segment RNO20 du chromosome 20 du rat avec des gènes situés à l'extérieur de ce segment puisque SHR-1N, qui possède RNO20 de BN.Lx et le fond génétique de SHR, ne montre pas la même réponse que ses deux souches parentales. D'un autre côté, RNO20 seul serait impliqué dans l'effet du peptide sur les lipides sanguins en condition de diète normale, puisque la réponse des rats SHR-1N est similaire à celle des rats normotendus BN.Lx. Finalement, l'effet de l'ANP sur l'insulinémie des rats nourris avec la diète normale ne ferait pas intervenir le segment du chromosome 20.

L'ANP aurait aussi un effet bénéfique chez la souche Dahl puisque la glycémie et l'insulinémie ont été diminuées (Figure 14a,b). Toutefois, la souche SM9 ne présenterait pas la même réponse métabolique positive à l'injection de l'ANP : les concentrations d'insuline et d'acides gras libres ont eu tendance à augmenter sous la même diète (Figure 14b,d).

4.2.3.2 Diète HF/S

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SHR-1N suite à l'injection d'ANP avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Sous diète HF/S, la glycémie et la triglycéridémie des rats BN.Lx ont été diminuées par l'ANP (Figure 14a,c), suggérant que le peptide améliore le profil métabolique de la souche lorsque celle-ci est soumise à une diète HF/S. Chez SHR, la glycémie et la triglycéridémie n'étaient plus affectées, l'insulinémie a été encore plus diminuée que sous diète normale et les acides gras libres circulants ont été augmentés en réponse à l'ANP (Figure 14). Bien que l'effet positif sur les lipides ait été aboli, la diète HF/S semble sensibiliser encore plus les rats SHR à l'action de l'ANP sur l'insulinémie. Chez la souche SHR-1N, la diète HF/S a fait augmenter l'insulinémie en réponse à l'ANP (Figure 14b), favorisant un état de résistance à l'insuline sous diète riche, contrairement à ce qui a été observé sous diète normale. Ces observations suggèrent que sous un régime riche en gras et en sucre, le segment RNO20 joue un rôle sur l'insulinémie en réponse à l'ANP, car SHR-1N répond différemment de sa souche parentale hypertendue, à l'opposé des résultats sous diète normale.

L'ANP sous diète HF/S a enrayé les effets positifs notés en condition normale sur la glycémie (légèrement augmentée) et l'insulinémie de la souche Dahl sensible au sel (Figure 14a,b). Les lipides sanguins n'ont pas été affectés par l'injection d'ANP chez cette souche, ni sous diète normale, ni sous diète HF/S. Chez SM9, l'injection d'ANP sous diète HF/S a fait augmenter la concentration sanguine de glucose de manière significative (Figure 14a) : la diète riche désensibiliserait les tissus à l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline, augmentant la glycémie. Ces résultats montrent que les récepteurs GC-A de S et SM9 engendrent une réponse similaire (bien que plus importante chez SM9) sur la glycémie lorsque les souches sont nourries avec la diète HF/S, ce qui n'était pas le cas sous diète normale.

4.2.4 Effet du SNP sur les concentrations sanguines basales⁴

Tout comme l'ANP, le NO a été relié aux fonctions hémodynamiques du corps (régulation de la pression sanguine et de l'excrétion urinaire). De plus, il est établi dans la littérature que le NO favorise la lipogénèse et le transport du glucose stimulé par l'insuline (199). Les effets du SNP, un donneur de NO, ont été étudiés sur les concentrations sanguines de glucose, d'insuline, de triglycérides et d'acides gras libres.

4.2.4.1 Diète normale

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SHR-1N suite à l'injection de SNP avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Étonnamment, le SNP, qui n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations sanguines de

SNP a eu un effet significatif sur les concentrations sanguines de glucose chez SHR-1N et SHR nourrie

deux souches hypertendues ne répondraient pas au NO au niveau de leur glycémie. De plus, le SNP a fait diminuer la triglycéridémie chez SHR-1N et la concentration d'AGL chez SHR par rapport au basal (Figure 15c,d). Ces résultats indiqueraient donc qu'au niveau des lipides sanguins, la réponse au NO ne serait toutefois pas affectée, car de nombreuses publications ont démontré que cette molécule favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse basale et stimulée, s'opposant ainsi à la libération de lipides dans la circulation (139, 141-144).

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SM9 suite à l'injection de SNP avec celles de sa souche parentale hypertendue, S

Toujours sous diète normale, le SNP a eu légèrement tendance à favoriser un état d'intolérance au glucose et de résistance à l'insuline chez SM9 (Figure 15a,b). Or, un effet positif du NO sur le métabolisme du glucose a été rapporté dans la littérature à plusieurs reprises (138, 199, 200). Par contre, le SNP a tendance à améliorer le profil lipidique de S qui voit sa concentration sanguine d'AGL diminuer (Figure 15d).

4.2.4.2 Diète HF/S

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SHR-1N suite à l'injection de SNP avec celles de ses deux souches parentales, BN.Lx et SHR

Chez BN.Lx, le SNP qui n'avait pas d'effet sous diète normale, augmente de façon importante les lipides sanguins (TG et AGL), ce qui pourrait être le résultat d'une lipolyse accrue (Figure 15c,d). En effet, bien que le NO soit connu pour inhiber la lipolyse, l'action des radicaux libres

15c,d). Encore une fois, la souche SHR-1N présente une réponse différente de celle de BN.Lx et SHR, dont elle est issue, suggérant une interaction entre un ou des gène(s) à l'extérieur et à l'intérieur du segment RNO20.

Comparaison des concentrations sanguines de la souche SM9 suite à l'injection de SNP avec celles de sa souche parentale hypertendue, S

Le SNP augmente l'insulinémie et n'affecte plus la concentration sanguine d'AGL chez les rats S nourris avec la diète riche (Figure 15b,d). Chez SM9, la diète HF/S a enrayé l'effet délétère du SNP sur la glycémie et l'insulinémie (Figure 15a,b).

4.2.5 Différence de réponse des deux systèmes régulateurs ANP et NO entre les souches étudiées

L'ANP et le NO empruntent tous deux la voie du GMPc via leur récepteur respectif membranaire et soluble couplé à la guanylyl cyclase. Il est donc intéressant de comparer les réponses de ces deux systèmes. Le tableau résumé ci-après montre bien qu'il existe plusieurs différences entre les effets de l'ANP et ceux du SNP sur les concentrations sanguines des cinq souches à l'étude, que ce soit sous diète normale ou sous diète HF/S.

Tableau V Résumé des résultats des concentrations sanguines

Souches	Basales		Injections			
	N	HF/S	ANP	N SNP	HF/S ANP	SNP
BN.Lx	-	TG ↑, FFA ↑	G ↑	-	G ↓, TG ↓	TG ↑, FFA ↑
SHR-1N	I >	G ↓, TG ↑, FFA ↑	I ↓	G ↑, TG ↓	I ↑	-
SHR	-	I ↑, TG ↑, (FFA ↑)	G ↑, I ↓, TG ↓, FFA ↓	G ↑, FFA ↓	FFA ↑, I ↓↓	TG ↑, FFA ↑
S	TG >, FFA >	I ↓, TG ↓	G ↓, I ↓	FFA ↓	G ↑	I ↑

est augmentée par l'ANP, mais aucun effet du SNP n'est observé, tandis que sous diète HF/S, l'ANP diminue la glycémie et la triglycéridémie tandis que le SNP augmente les TG et AGL sanguins. Toutefois, en général sous diète normale, l'ANP et le SNP favorisent une intolérance au glucose et une diminution de la concentration des lipides sanguins. Par contre, l'ANP seul diminue l'insulinémie, qui pourrait être dû soit à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (ce qui serait peu probable puisque l'on sait que l'intolérance au glucose est accompagnée d'une résistance à l'insuline), soit à un effet inhibiteur de l'ANP sur la production pancréatique d'insuline. Cette dernière explication pourrait même représenter la cause directe de l'élévation des taux de glucose dans la circulation sanguine. Sous diète HF/S, les effets ne suivent pas de tendance semblable entre la voie du peptide natriurétique et celle du NO. Cette « dissociation » des deux systèmes qui pourtant partagent un même second messager a déjà été rapportée dans la littérature. L'élévation du contenu cellulaire en GMPc engendrée par l'ANP et le NO via leur récepteur conduit à la régulation/l'activation de cibles cellulaires différentes. Le GMPc formé suite à l'activation de la forme membranaire (ANP/GC-A) est principalement impliqué dans la régulation des cibles au niveau de la membrane plasmique (201-203). Une hypothèse a récemment été émise par Piggott *et al* proposant une compartimentalisation du GMPc dans la cellule (204). En effet, leurs travaux ont démontré que bien que le SNAP, un autre donneur de NO activant GCs, génère une plus grande accumulation de GMPc total au niveau cellulaire, l'ANP active beaucoup plus rapidement les canaux CNG que le donneur de NO. En fait, leurs résultats montrent que les canaux CNG co-localisent avec la GC membranaire dans les mêmes compartiments souscellulaires. Les effecteurs ciblés seraient donc dépendants de la disponibilité spatiale du GMPc, selon la GC activée.

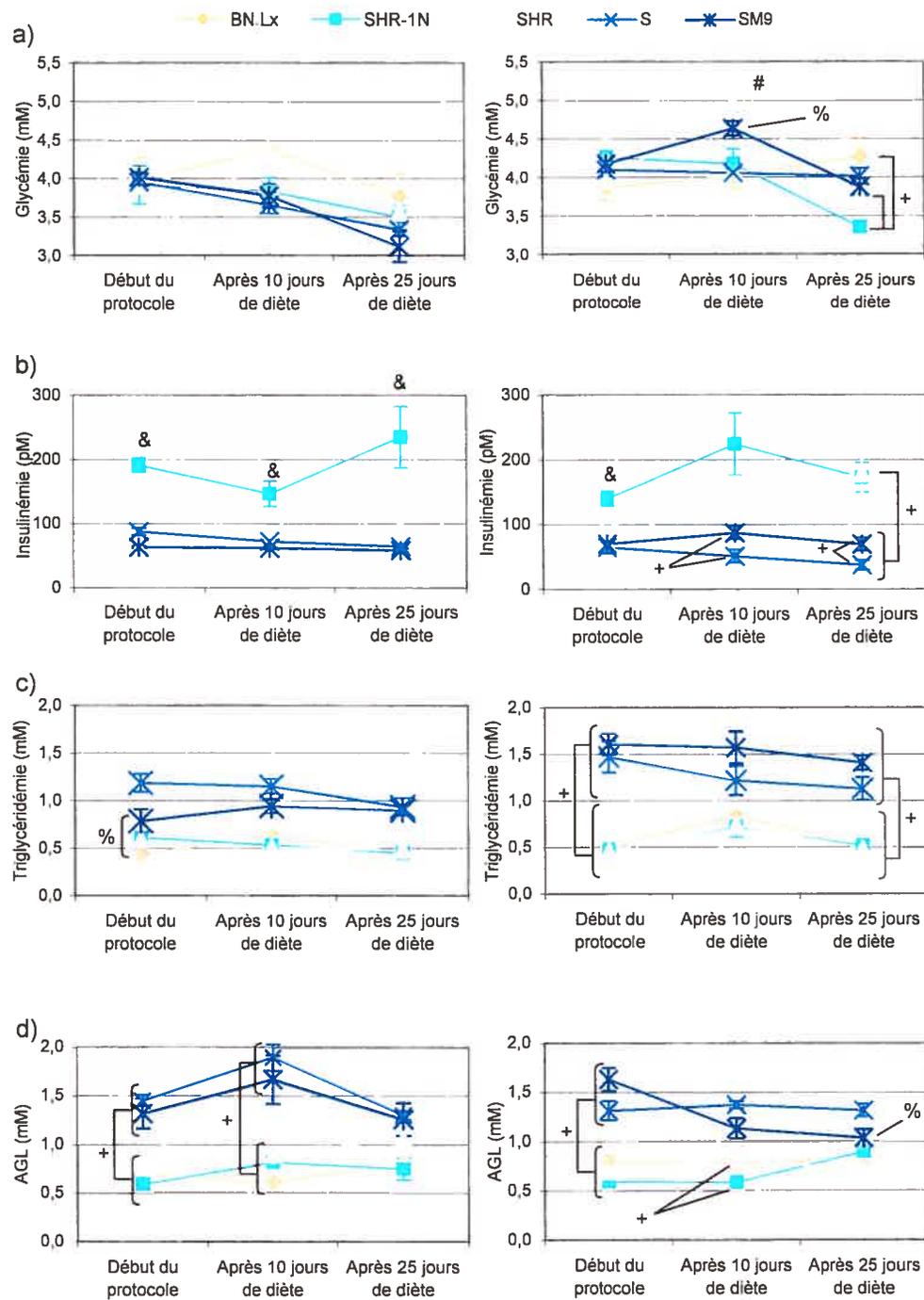


Figure 8 Effet de souche sur les concentrations sanguines basales a) de glucose b) d'insuline c) de triglycérides d) d'acides gras libres selon la diète (normale à gauche et HF/S à droite). &: $p < 0,05$ par rapport aux autres souches, #: $p < 0,05$ par rapport à BN.Lx, %: $p < 0,05$ par rapport à S, + : $p < 0,05$

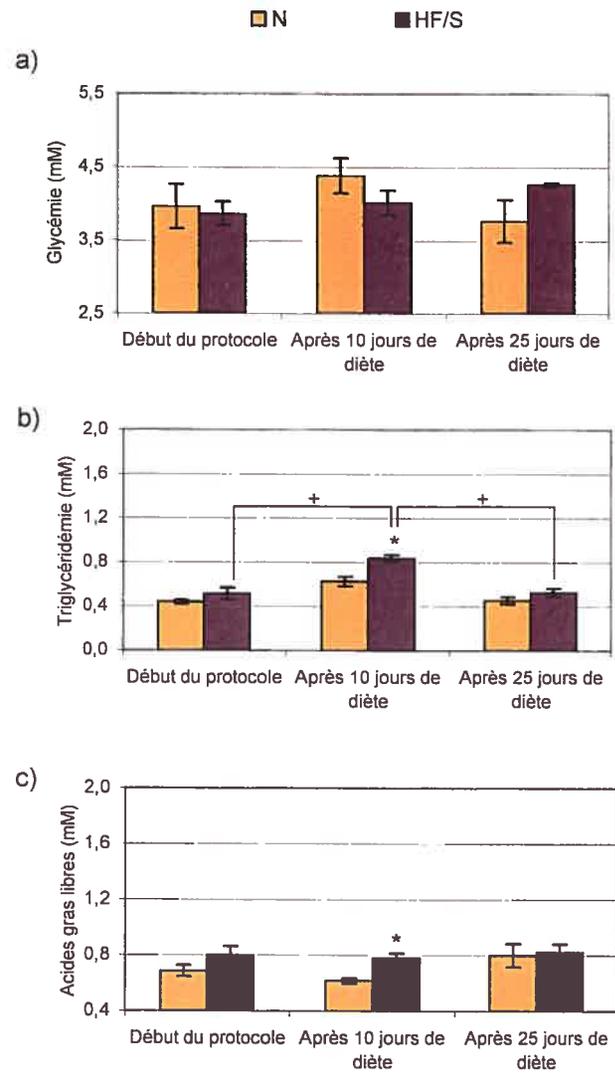


Figure 9 Effet de la diète HF/S sur a) la glycémie b) la triglycéridémie c) la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche BN.Lx. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, + : $p < 0,05$

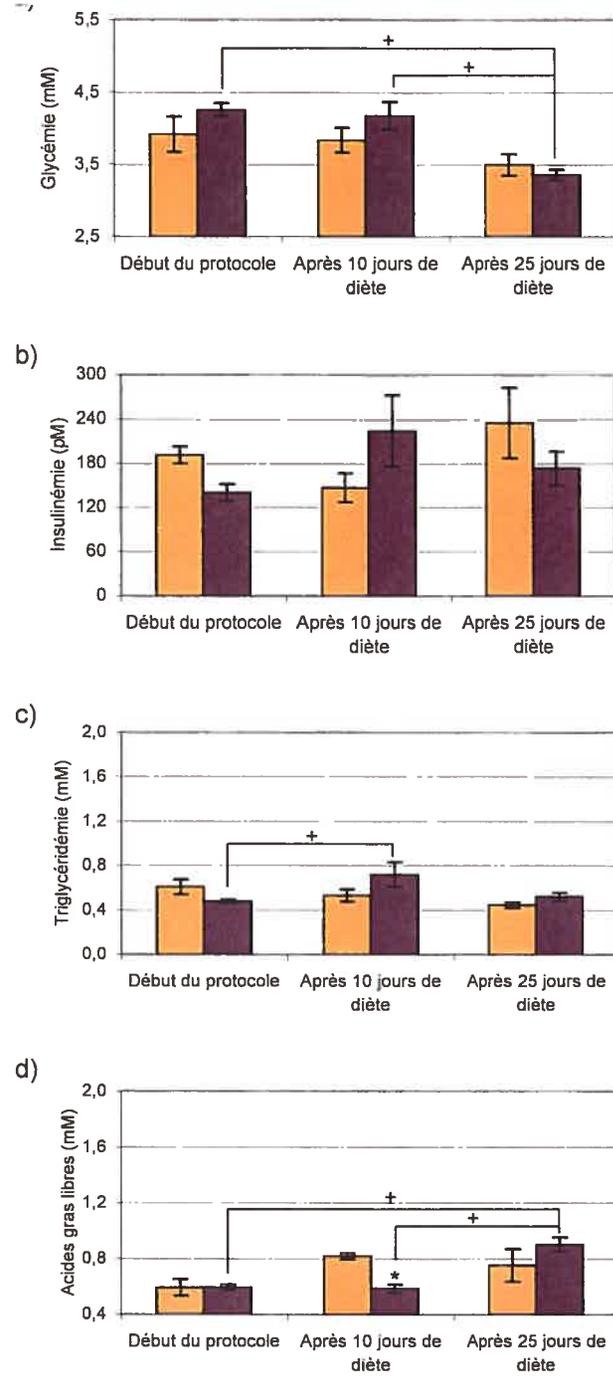


Figure 10 Effet de la diète HF/S sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SHR-1N. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, + : $p < 0,05$

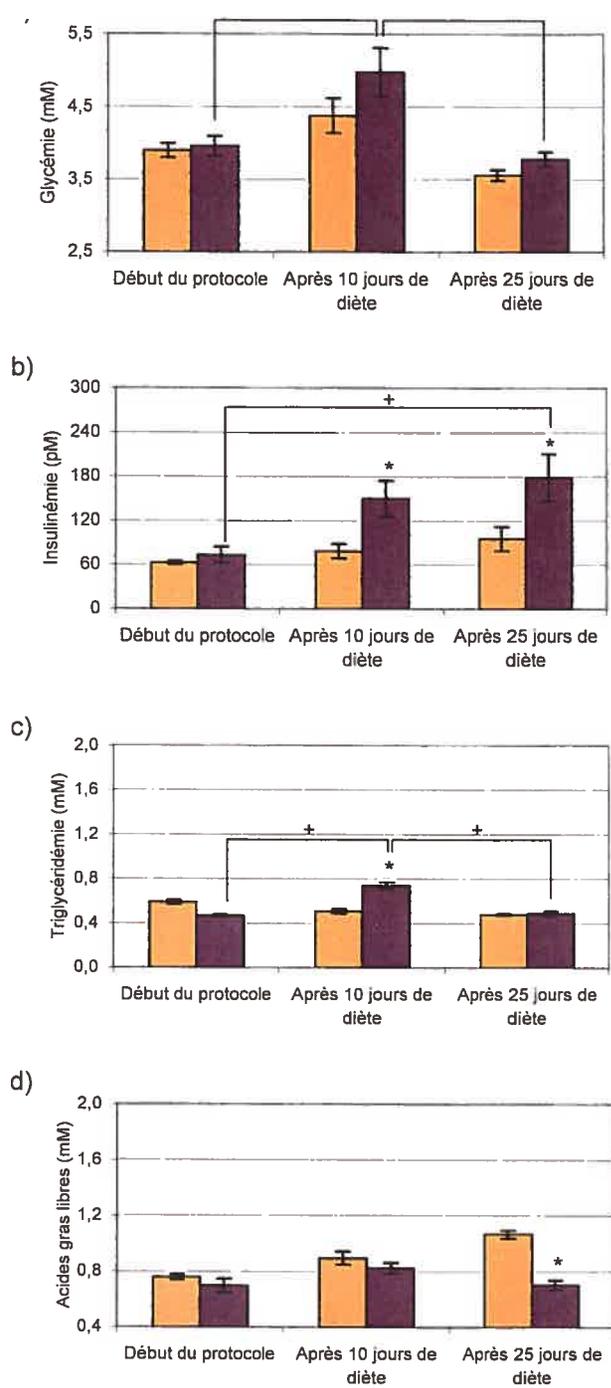


Figure 11 Effet de la diète HF/S sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SHR. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, + : $p < 0,05$

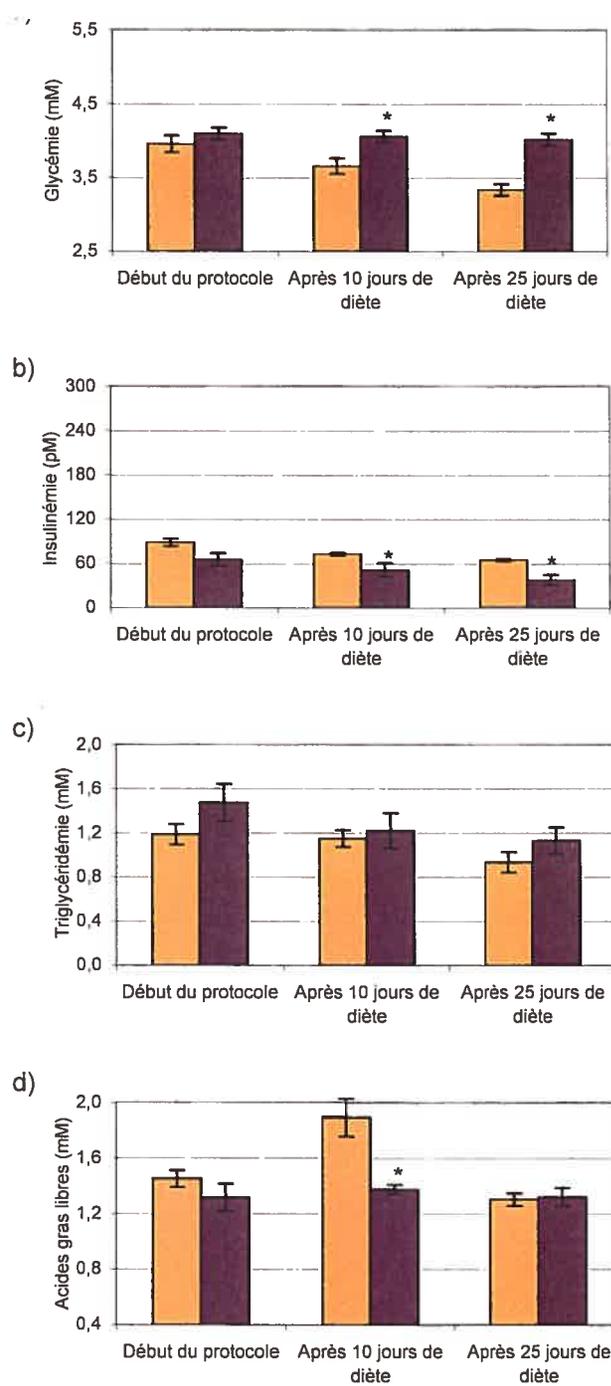


Figure 12 Effet de la diète HF/S sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche S. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale

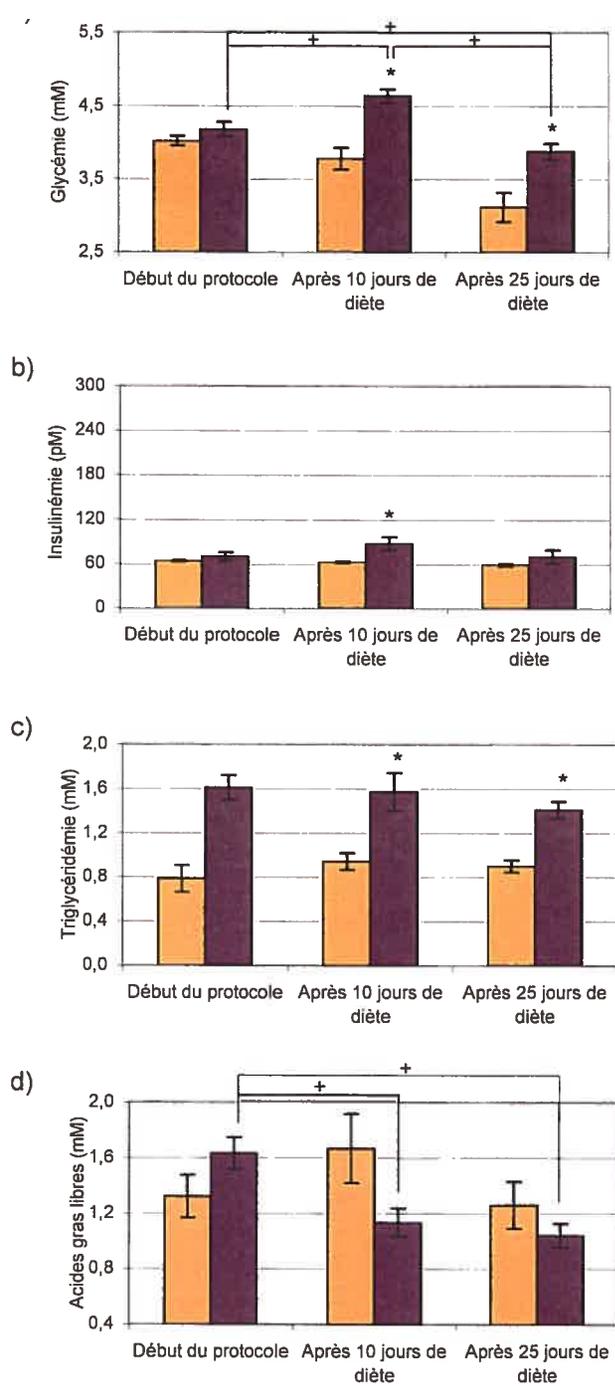


Figure 13 Effet de la diète HF/S sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez la souche SM9. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, + : $p < 0,05$

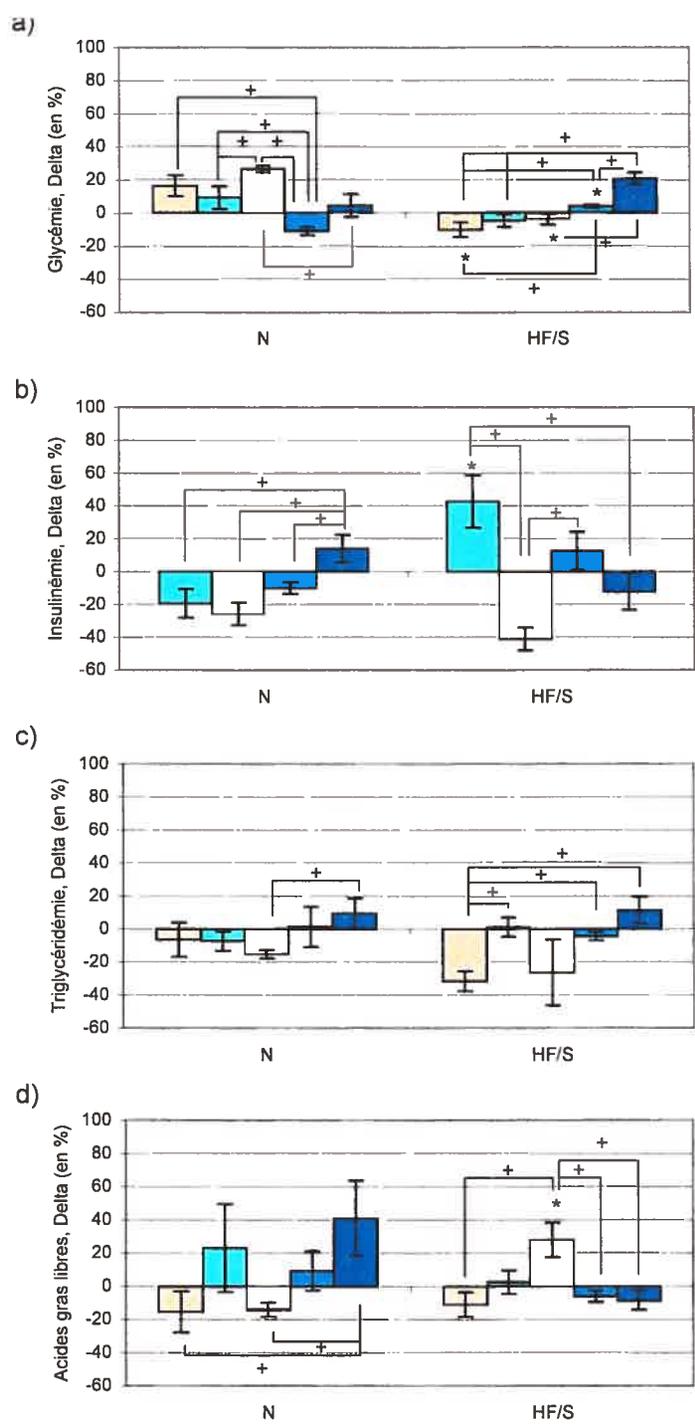


Figure 14 Effet de l'injection de 30 µg/kg d'ANP sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez les souches BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S, exprimé en pourcentage d'écart avec les concentrations sanguines basales. À noter qu'il n'y a pas de valeurs d'insulinémie

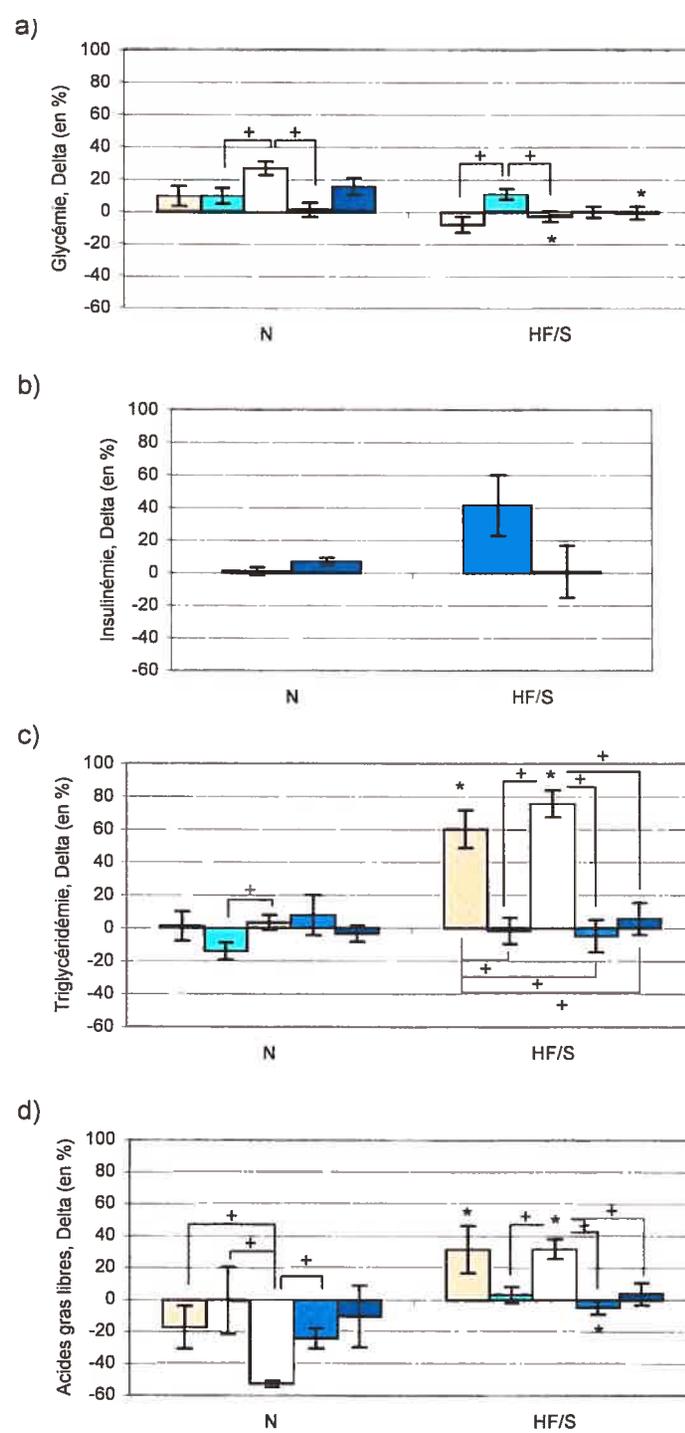


Figure 15 Effet de l'injection de 20 µg/kg de SNP sur a) la glycémie b) l'insulinémie c) la triglycéridémie d) la concentration d'acides gras libres sanguins chez les souches BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 sous diètes normale (N) et HF/S, exprimé en pourcentage d'écart

Lors d'un test de tolérance au glucose, qu'il soit fait par voie orale ou par voie intrapéritonéale, on cherche à étudier la variation de la glycémie dans le temps après un apport important en glucose. Cette variation donne un aperçu de la capacité de l'organisme à utiliser le glucose fourni lors par exemple, d'un repas à haute teneur en glucides. Un individu ou animal avec une tolérance au glucose dite « normale » présente une glycémie après 2 heures environ égale à celle mesurée avant l'ingestion ou l'injection de la solution concentrée en glucose. De plus, le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) de réponse donne un indice de l'ampleur de celle-ci. Sous diète normale, la glycémie à 120 minutes après le gavage était revenue à peu près à la valeur de base (au temps 0) pour les cinq souches étudiées et leur AUC n'était pas différente (Figure 16a,b). Ces résultats indiquent que sous cette diète, les segments RNO20 et D2Chm25-D2Rat131/Lt des chromosomes 20 et 2 respectivement ne sont pas impliqués dans la tolérance au glucose lors d'un test oral de tolérance au glucose puisque les deux souches congéniques à l'étude (SHR-1N et SM9) n'ont pas présenté de différence sur ce paramètre avec leurs souches parentales respectives (BN.Lx et SHR, S).

4.3.2 Effet de la diète HF/S sur la tolérance au glucose des souches étudiées

Comme mentionné précédemment, on observe généralement une élévation des taux plasmatiques de glucose (intolérance) et d'insuline (résistance) sous diète HF/S. Aucune des souches n'a réussi à faire redescendre sa glycémie au niveau initial sous cette diète, sans différence significative entre elles (Figure 16a). De plus, la diète riche a fait augmenter l'AUC pour BN.Lx, SHR-1N, SHR et S par rapport à celle sous diète normale (Figure 16b), ce qui est en accord avec la

... n'était pas

souche a révélé que les deux souches hypertendues SHR-1N et SHR présentent une augmentation plus élevée de leur AUC, suivies de la souche normotendue, de la souche Dahl et finalement de la souche SM9 (Figure 16c). Nos résultats suggèrent que les souches SHR-1N et SHR sont plus intolérantes au glucose en condition d'obésité et que cette intolérance engendrerait des troubles du métabolisme du glucose plus importants que chez BN.Lx, S et SM9. Aussi, nous pouvons déduire de ces observations que le segment RNO20 de la souche BN.Lx dans le fond génétique de la souche SHR a un impact sur l'AUC de la souche SHR sous diète HF/S lors d'un test oral de tolérance au glucose. Pausova *et al* a démontré que la souche SHR-1N développe une intolérance au glucose plus grande que SHR sous diète HF/S (169). Nos résultats ne nous permettent pas d'observer cette différence de souche. Toutefois, cela peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, le test a été effectué après seulement 13 jours de diète HF/S, tandis que les résultats de Pausova ont été observés après 12 semaines sous la même diète. Il se pourrait donc que la tolérance au glucose ne soit pas encore affectée par la diète sur une période aussi courte que 13 jours. À l'opposé des autres souches, S serait plus résistante à développer une intolérance au glucose suite à la prise de la diète HF/S. De plus, le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt de MNS réduirait davantage chez S le développement de l'intolérance au glucose observé lors d'un régime HF/S.

4.3.3 Comparaison de la sensibilité à l'insuline des souches étudiées sous diète normale

L'indice HOMA-IR a été proposé au milieu des années 80 par Matthews *et al* afin d'estimer le degré de résistance à l'insuline d'un individu (205). Par la suite, ce modèle a aussi été utilisé chez l'animal (206-208). En calculant l'indice HOMA pour la résistance à l'insuline, les animaux de la

sensibilité à l'insuline en condition normale.

4.3.4 Effet de la diète HF/S sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées

La diète HF/S a eu des effets différents chez les quatre souches. Elle a rendu les rats SHR aussi résistants que les rats SHR-1N (dont la sensibilité à l'insuline n'a pas changé avec la diète HF/S), les rats S plus résistants à l'insuline que les rats de la même souche sous diète normale et les rats SM9 plus sensibles (Figure 17b). La souche SHR a déjà été proposée comme étant un modèle de résistance à l'insuline (166). La différence observée entre SHR-1N et SHR sous diète HF/S suggère que le segment du chromosome 20 provenant de la souche BN.Lx rend la souche SHR résistante à une détérioration de sa sensibilité à l'insuline suite à la prise d'une diète HF/S. Les souches S et SM9 sont plus sensibles à l'insuline que les souches SHR-1N et SHR sous diète HF/S. Or, il a été démontré qu'une diète riche en sel (NaCl) induit, en plus d'une hypertension marquée, une résistance à l'insuline chez les rats Dahl S, contrairement aux rats Dahl R (résistant au sel) (209). Cette résistance à l'insuline est accompagnée d'une augmentation des événements précoces de la voie de signalisation de l'insuline (activation des récepteurs de l'insuline, de la phosphatidylinositol-3 (PI3) kinase et de la kinase Akt), suggérant que le dysfonctionnement à l'origine de ce type de résistance se situe au niveau des étapes en aval. À l'opposé, en condition d'obésité et de résistance à l'insuline induite par une diète riche en gras, la phosphorylation du récepteur de l'insuline est diminuée et l'activation de la PI3 kinase est affectée (210, 211). Chez la souche Dahl sensible au sel, le développement de la résistance à l'insuline serait donc déclenché par un mécanisme différent de celui impliqué lors de la prise d'une diète riche en gras et dans lequel le

4.3.5 Effet de l'ANP sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées

4.3.5.1 Diète normale

Sous diète normale, l'ANP diminuerait la résistance à l'insuline au même niveau chez SHR-1N, SHR et S une heure après l'injection (Figure 18a). Quant aux rats SM9, ils seraient plus résistants suite à l'injection d'ANP (Figures 18a). Il est maintenant connu que l'ANP, en plus de ses effets hémodynamiques et rénaux importants dans le contrôle de la pression artérielle, joue un rôle métabolique : l'ANP stimule la dégradation des triglycérides en acides gras libres dans les cellules adipeuses (135). Ces acides gras libres sont par la suite libérés dans la circulation sanguine et peuvent entraîner des effets délétères sur la sensibilité à l'insuline. Entre autres, les acides gras libres inhibent le transport du glucose dans les cellules périphériques. L'ANP pourrait donc avoir un impact négatif sur la sensibilité à l'insuline. Cet effet a été observé chez SM9 seulement lorsque la souche est nourrie avec la diète normale, à l'opposé de sa souche parentale S qui a eu une réponse à l'ANP la rendant moins résistante sous la même diète. Ces résultats suggèrent donc que le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt de la souche hypertendue Dahl sensible au sel (segment du chromosome 2) contient des gènes qui, sous diète normale, altèrent la réponse à l'ANP (en l'occurrence, celui codant pour le récepteur de l'ANP, GC-A).

4.3.5.2 Diète HF/S

Étant donné les effets connus d'une diète HF/S et les effets hypothétiques de l'ANP sur la sensibilité à l'insuline, il était attendu que les souches à l'étude présenteraient une nette détérioration

...

diète HF/S, le peptide a eu des effets inverses. Le contraire a été observé avec les souches S et SM9 : sous diète normale, les deux souches se comportaient de manière différente suite à l'injection du peptide alors que sous diète riche, ni l'une ni l'autre n'a répondu à l'ANP. L'environnement serait donc un facteur important dans l'effet des segments introgressés, ayant un impact différent chez SHR et S, deux modèles génétiques de l'hypertension artérielle.

4.3.6 Effet du SNP sur la sensibilité à l'insuline des souches étudiées

4.3.6.1 Diète normale

Le SNP est un donneur de NO et il a été établi dans la littérature que le NO favorise le transport du glucose stimulé par l'insuline à l'intérieur notamment des cellules adipeuses et musculaires squelettiques (199, 200). Le NO joue donc un rôle positif sur la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques, à l'opposé de l'ANP. Les observations faites suite à l'injection *i.v.* de SNP suggèrent que le système du NO est défectueux chez S et SM9. Le SNP n'améliore pas la sensibilité à l'insuline de S. De plus, la réponse de cette souche au donneur de NO en condition normale est influencée négativement par le segment du chromosome 2 provenant de la souche MNS (Figure 18b).

4.3.6.2 Diète HF/S

Le SNP aurait un effet positif sur la résistance à l'insuline des rats S lorsqu'ils sont nourris avec une diète HF/S. Par contre, la diète riche aurait tendance à corriger l'effet négatif du SNP sur la sensibilité à l'insuline des rats SM9 (Figure 18b).

la résistance à l'insuline en général n'avaient pas encore été rapportés dans la littérature. Malheureusement, des problèmes techniques à la réception des échantillons ont fait en sorte que nous n'avons pas de résultats d'insulinémie et par conséquent d'indice HOMA-IR suite à l'injection de SNP pour les souches BN.Lx, SHR-1N et SHR. Toutefois, nous pouvons discuter des différentes réponses à l'ANP et au SNP chez S et SM9, qui sont porteuses de gènes codant pour les récepteurs de ces deux molécules provenant pour la première de son propre fond génétique (hypertendu) et pour la deuxième, du fond génétique d'une souche normotendue (MNS). Chez la souche S, les deux agents ne provoquent pas le même effet sur l'indice HOMA-IR. Sous diète normale, l'ANP diminue l'indice, améliorant l'efficacité avec laquelle l'insuline favorise l'utilisation du glucose par les tissus périphériques. Par contre, le SNP n'a aucun effet sous la même diète. À l'inverse, sous diète HF/S, les rats S ne répondent pas au peptide, tandis que le SNP provoque une élévation de l'indice HOMA-IR. Ces résultats tendent à suggérer qu'en condition normale, la souche montre un défaut de ces deux systèmes régulateurs puisqu'on s'attend à une détérioration de la sensibilité à l'insuline avec l'ANP et à une amélioration avec le SNP. De plus, l'hypothèse d'une dissociation des voies de l'ANP et du NO qui agissent tous deux via le GMPc peut s'appliquer dans le cas de l'indice HOMA-IR de la souche S. Cette dissociation appuierait d'ailleurs l'hypothèse proposant des effets contraires de l'ANP et du NO sur la résistance à l'insuline. Par contre, cela ne semble pas le cas pour sa souche congénique SM9. En effet, les rats SM9 ont présenté une réponse similaire aux deux agents sur les deux diètes. À première vue, on pourrait penser que les deux voies utilisent le GMPc de la même façon. Or, bien que le système de l'ANP semble fonctionner normalement étant donné l'effet attendu retrouvé chez la souche SM9, celui du NO montre un effet anormal sur la sensibilité à l'insuline. Il se

Il se pourrait que l'absence de réponse à l'ANP et à l'insuline soit due à une dissociation des deux systèmes, mais qu'elle ne soit pas

Souches	OGTT (AUC)		HOMA-IR		Injections (HOMA-IR)			
	N	HF/S	N	HF/S	N		HF/S	
					ANP	SNP	ANP	SNP
BN.Lx	≈ 150 cm ²	↑↑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
SHR-1N	≈ 150 cm ²	↑↑↑	>	↔	↓	N/A	↑	N/A
SHR	≈ 150 cm ²	↑↑↑	-	↑↑	↓	N/A	↓↓	N/A
S	≈ 150 cm ²	↑	-	↓	↓	↔	↔	↑
SM9	≈ 150 cm ²	↔	-	↑	↑	↑	↔	↔

Légende : Le signe ">" signifie que le paramètre de la souche se démarque à la hausse de celui des autres souches; N/A = non disponible

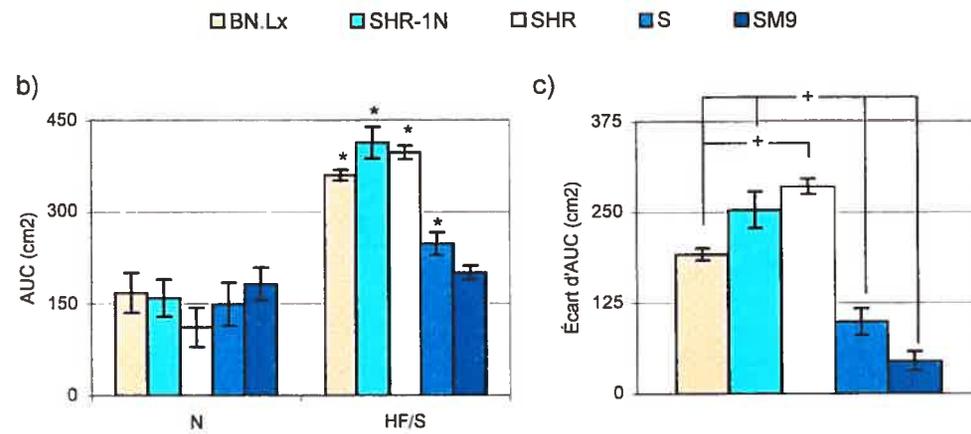
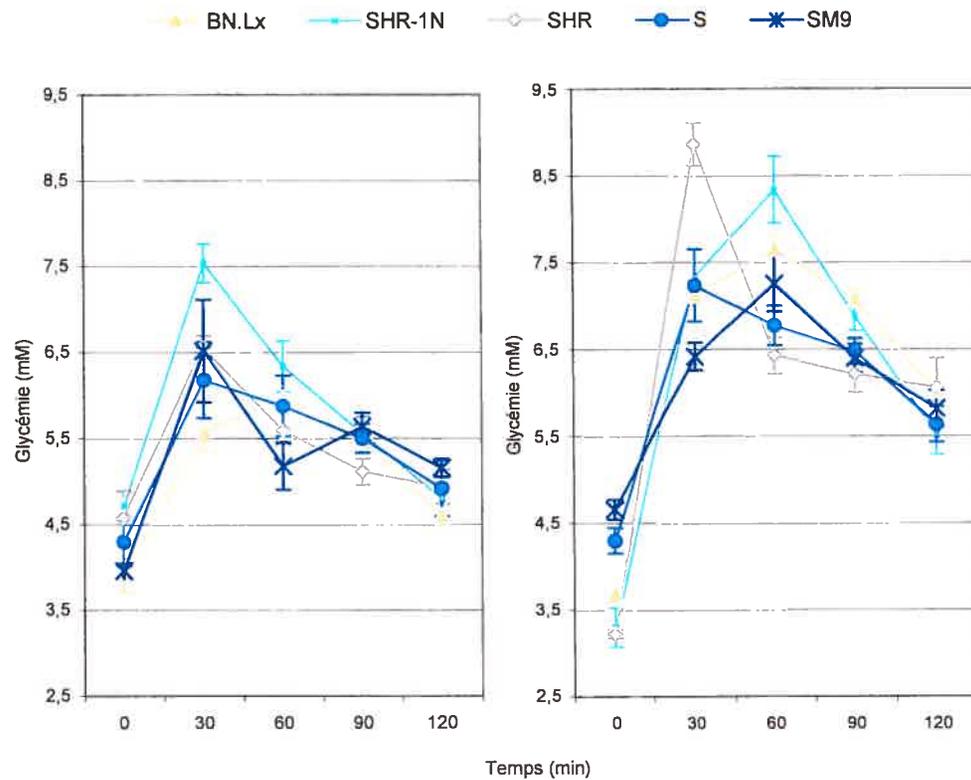


Figure 16 Effet de la diète HF/S sur la tolérance au glucose des rats BN.Lx, SHR-1N, SHR, S et SM9 après 13 jours de diète lors d'un test oral de tolérance au glucose (OGTT). a) Time-course de la glycémie sur une période de 2 heures suivant le gavage, b) Aire sous la courbe (AUC) calculée pour chaque groupe et c) Écart d'AUC des rats sous diète HF/S par rapport à l'aire sous la courbe des rats sous diète normale. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, + : $p < 0,05$

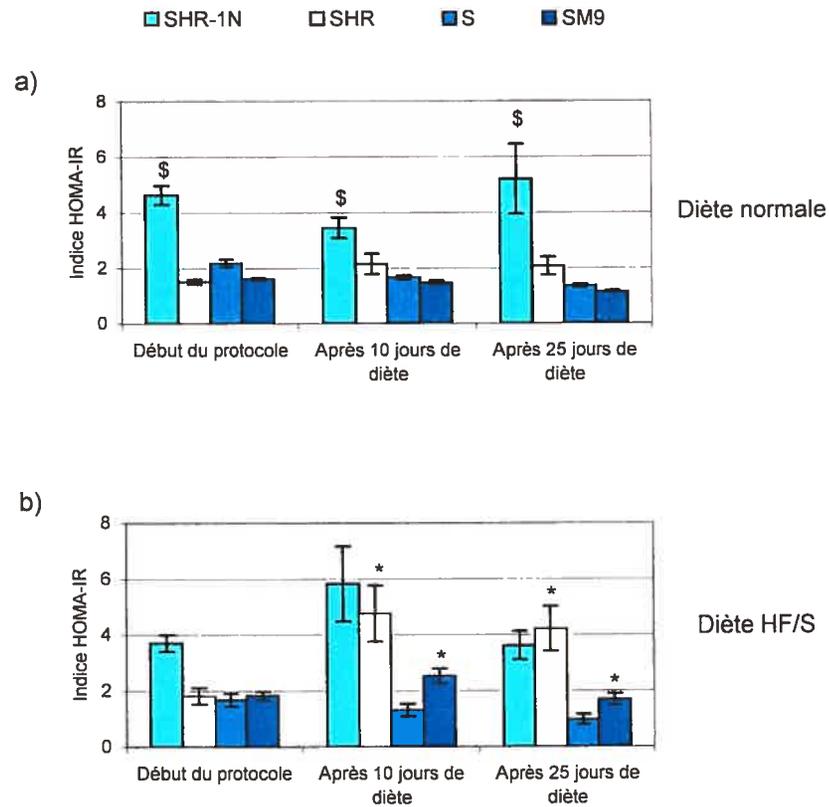


Figure 17 Indice HOMA-IR des souches SHR-1N, SHR, S et SM9 sous a) diète normale b) diète HF/S. * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, \$: $p < 0,05$ par rapport aux autres souches

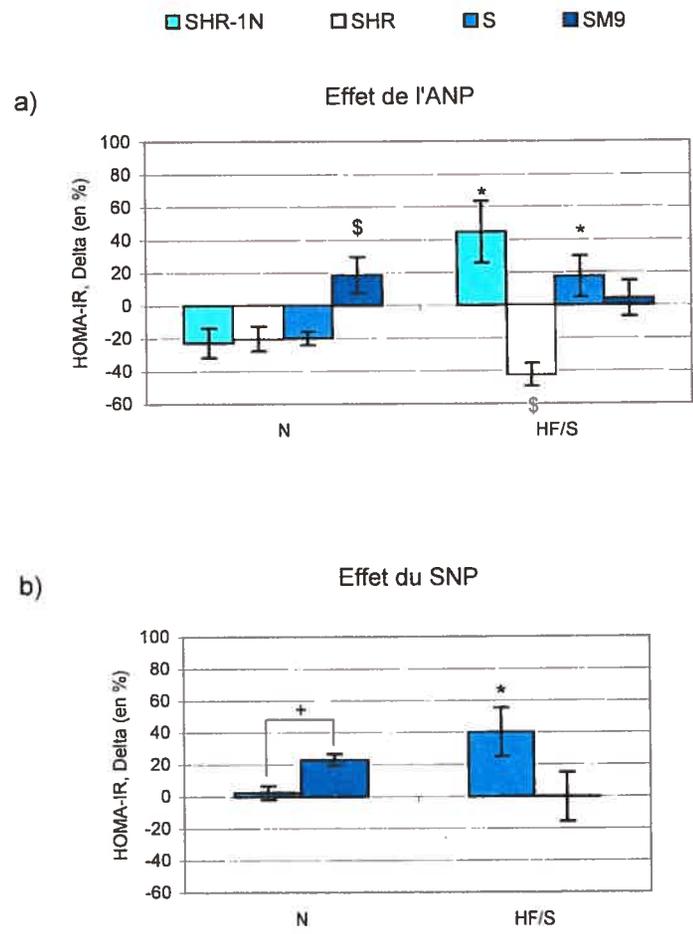


Figure 18 Effet de a) l'injection de 30 µg/kg d'ANP et b) l'injection de 20 µg/kg de SNP sur l'indice HOMA-IR des souches SHR-1N, SHR, S et SM9 (pour a) et S et SM9 (pour b) sous diètes normale (N) et HF/S. * : p<0,05 par rapport à la diète normale, \$: p<0,05 par rapport aux autres souches, + : p<0,05

normale

Le rein est essentiel dans le maintien de l'équilibre hémodynamique de l'organisme. L'excrétion d'eau et de sel dans les urines est un des mécanismes utilisés par cet organe pour y arriver. Dans notre étude, la souche BN.Lx avait un volume urinaire relatif basal plus faible (Figure 19, à gauche), mais une excrétion de sodium environ deux fois plus élevée que les souches SHR-1N et SHR (Figure 20, à gauche). En d'autres mots, les reins des deux souches hypertendues retiennent plus de sodium que ceux de la souche normotendue. L'hypertension des rats SHR est de type polygénique; plusieurs mécanismes différents peuvent donc être à l'origine de la pression artérielle élevée chez cette souche. Entre autres, il a été démontré que le stress oxydatif joue un rôle dans le développement de l'hypertension chez les rats SHR (212, 213). Selon nos résultats, la rétention sodique pourrait être un autre mécanisme contribuant à l'élévation de la pression artérielle chez cette souche.

4.4.2 Effet de la diète HF/S sur le volume et le sodium urinaires relatifs des souches étudiées

La diurèse et la natriurèse sont généralement diminués par la prise d'une diète riche en gras qui tend à favoriser la rétention hydrique et sodique (214-217), vraisemblablement due à une réabsorption tubulaire accrue de sodium (218, 219). Kassab et ses collègues (220) ont démontré que ce phénomène est en partie sous le contrôle du système nerveux sympathique qui se trouve activé en condition d'obésité (221-223). De plus, comme il a été discuté précédemment, les concentrations sanguines de leptine sont augmentées dans l'obésité. Or, les conséquences d'une hyperleptinémie sont multiples et pourraient expliquer via une hyperactivité du SNS, la rétention sodique au niveau

HF/S n'a pas eu l'effet attendu chez les souches étudiées. Elle a légèrement augmenté le volume urinaire relatif sans modifier la quantité de sodium urinaire relative des rats BN.Lx tandis que chez les rats SHR-1N et SHR, la diète riche n'a pas eu d'effet sur le volume mais a augmenté leur excrétion sodique (Figures 19 et 20, à droite). Ces résultats suggèrent une dissociation de l'excrétion d'eau et de sel en condition de diète riche puisque les deux événements ne vont pas dans le même sens chez les trois souches (phénomène aussi observé chez BN.Lx sous diète normale).

4.4.3 Effet de l'ANP sur le volume et le sodium urinaires relatifs des souches étudiées

4.4.3.1 Diète normale

Le peptide natriurétique doit son nom au fait qu'il stimule l'excrétion urinaire d'eau et de sodium lorsqu'injecté chez l'animal et chez l'humain (21, 226). Sous diète normale, l'ANP a stimulé l'excrétion d'eau chez les trois souches (Figure 19, à gauche). L'excrétion hydrique de la souche BN.Lx s'est montrée plus sensible à l'action de l'ANP, puisque l'effet a été observé aussi à faible dose (1 µg) tandis que chez SHR-1N et SHR, l'effet du peptide n'était visible qu'à la dose la plus élevée (3 µg). Toutefois, le volume urinaire relatif a augmenté de façon plus importante chez la souche SHR comparée à la souche BN.Lx normotendue. Il a été rapporté par notre groupe que la souche hypertendue SHR répond plus fortement à l'ANP exogène que les souches normotendues Wistar Kyoto, Wistar et Sprague Dawley en terme de stimulation de la production de GMPc (66). La quantité de sodium urinaire relative quant à elle a été augmentée chez les deux souches parentales de SHR-1N avec la dose maximale d'ANP (Figure 20, à gauche). Ces observations démontrent que la souche BN.Lx possède des récepteurs à l'ANP avec une affinité pour le peptide différente de ceux

4.4.3.2 Diète HF/S

La diète HF/S a diminué la sensibilité de la réponse à l'ANP chez BN.Lx : l'excrétion d'eau n'était plus stimulée à faible dose (mais l'était toujours à dose élevée) et l'augmentation de l'excrétion sodique observée sous diète normale a été abolie (Figures 19 et 20, à droite). Il a été démontré dans la littérature (133) que l'expression du récepteur de clairance des peptides natriurétiques, NPR-C, dans le tissu adipeux est augmentée dans l'obésité. Conséquemment, les concentrations plasmatiques d'ANP sont plus faibles chez les individus obèses (134). Le nombre de récepteurs NPR-C n'a pas été mesuré dans le tissu adipeux de nos animaux, mais une dégradation accrue de l'ANP par les récepteurs de clairance à ce niveau pourrait être à l'origine de la baisse de la réponse chez BN.Lx. Il est vrai que nos résultats de valeurs pondérales ont démontré que la souche normotendue semble être résistante au développement de l'obésité par une prise de poids corporel non augmentée par la diète HF/S. Par contre, son tissu adipeux était plus lourd que sous diète normale. L'hypothèse d'un plus grand nombre de NPR-C dans cet organe ne peut donc pas être exclue. La diète riche a aboli l'effet de l'ANP sur le volume urinaire relatif de SHR-1N et SHR, suggérant que la clairance du peptide ait aussi été augmentée par la diète chez ces deux souches. L'excrétion sodique stimulée par l'ANP chez SHR a été inhibée sous diète riche. Une explication possible de cette observation est que la diète riche contient presque 18% moins de sodium que la diète normale (0,057% contre 0,23%). Il a en fait été décrit dans la littérature que lors de la prise d'une diète à faible teneur en sodium, l'ANP régule la natriurèse négativement (227, 228).

Il a été démontré dans plusieurs études que le SNP possède aussi la caractéristique de stimuler l'excrétion d'eau et de sodium (47-49). Sous diète normale, le SNP n'a eu d'effet (augmentation) que sur le volume urinaire et la quantité de sodium urinaire relatifs des deux souches hypertendues, SHR-1N et SHR (Figures 19 et 20, à gauche). L'action du système du NO sur l'excrétion urinaire semblerait défectueuse chez la souche BN.Lx en condition normale étant donné l'absence de réponse au SNP observé chez celle-ci.

4.4.4.2 Diète HF/S

Étonnamment, la diète HF/S semble avoir eu un effet positif sur le système du NO de la souche BN.Lx, car l'excrétion hydrique a été stimulée par l'injection de SNP. Il est bien connu que le stress oxydatif est augmenté dans l'obésité et que celui-ci a des effets délétères sur le NO (145, 153). Toutefois, il est aussi établi que la stimulation de la voie du NO diminue l'activité plasmatique de la rénine ainsi que la concentration sanguine d'aldostérone, deux composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) qui favorise la rétention d'eau et de sodium au niveau du rein (229). Le fait que l'effet ait été observé sous diète riche seulement pourrait signifier que celle-ci sensibilise, par un mécanisme encore inconnu, le système du NO de la souche BN.Lx et ainsi favoriserait l'inhibition du système RAAS. Bien qu'il ait été mis en évidence dans la littérature qu'une diète riche active RAAS, nos résultats montrent que les rats BN.Lx présentent une certaine résistance au développement de l'obésité, ce qui pourrait aussi suggérer une altération de ce phénomène chez cette souche normotendue. En outre, il a été rapporté que le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine augmente la production de NO (revoir Revue de littérature, point

... la diète

l'excrétion de sodium de SHR-1N et SHR a été abolie. Ici, l'hypothèse d'un effet négatif des espèces réactives de l'oxygène sur le NO pourrait s'appliquer.

4.4.5 Différence de réponse des deux systèmes régulateurs ANP et NO entre les souches étudiées

En se référant au tableau résumé ci-dessous, l'ANP et le SNP engendrent en condition de diète normale des effets semblables chez SHR-1N et SHR, mais pas chez la souche normotendue BN.Lx, qui n'a pas répondu au SNP. De ces observations, le système du NO chez BN.Lx semble défectueux. Il a été rapporté dans la littérature que le système du NO est régulé à la hausse chez les rats SHR que ce soit avant ou après l'apparition de l'hypertension (230). Par conséquent, la voie de signalisation du NO ne semble pas dysfonctionnelle chez SHR-1N et SHR et cela expliquerait le fait que les deux souches hypertendues ont répondu au SNP dans le sens qui a été plusieurs fois rapporté dans la littérature. Par contre, sous diète HF/S, BN.Lx répond au SNP de la même façon qu'à l'ANP, mais les deux agents n'entraînent pas les mêmes événements chez la souche SHR. La diète aurait donc tendance à secourir la voie du NO chez les rats normotendus et à dissocier les effets de l'ANP et du SNP chez les rats SHR.

Tableau VII Résumé des résultats de volume et de sodium urinaires relatifs après surcharges d'eau

Souches	Basale		Injections			
	N	HF/S	N		HF/S	
			ANP	SNP	ANP	SNP
BN.Lx	Vu <, Na >	(Vu ↑)	Vu ↑, Na ↑ à 3µg	-	Vu ↑ à 3µg	Vu ↑
SHR-1N	-	Na ↑	Vu ↑ à 3µg	Vu ↑, Na ↑	-	-
SHR	-	Na ↑	Vu ↑ et Na ↑ à 3µg	Vu ↑, Na ↑	Na ↓ à 3µg	Vu ↑

Légende : Vu = volume urinaire, Na = sodium urinaire; (...) = *tendance* observée; les signes ">" et "<" signifient que le paramètre de la souche se démarque à la hausse ou à la baisse (respectivement) de celui des autres souches. **Note** : Lorsque la dose d'ANP n'est pas précisée, l'effet a été observé à 1 µg et à 3 µg.

Volume urinaire relatif

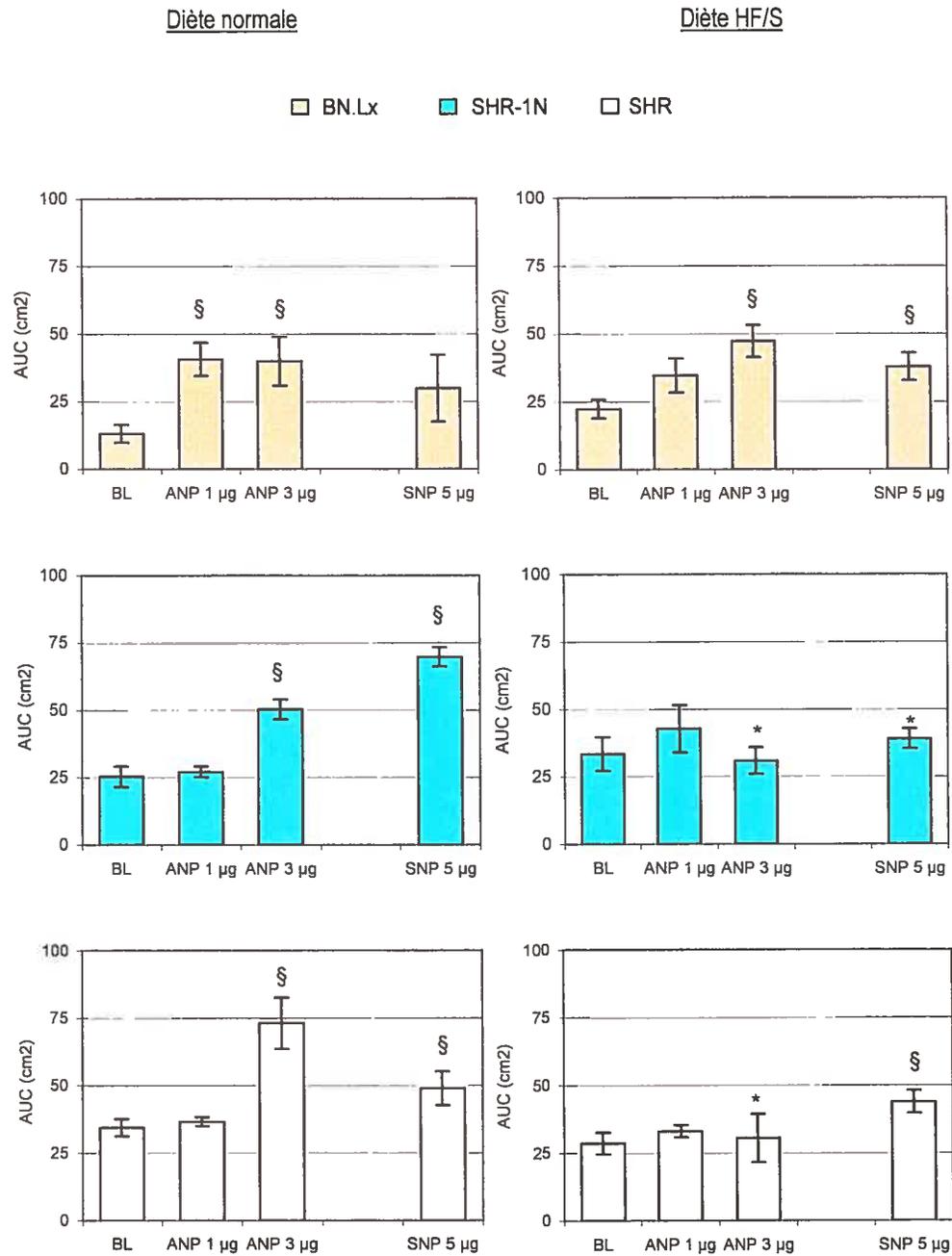


Figure 19 Effet de l'injection d'ANP et de SNP sur le volume urinaire relatif suite à une surcharge d'eau chez les souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S. *: $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, § : $p < 0,05$ par rapport au basal (BL)

Quantité de sodium urinaire relative

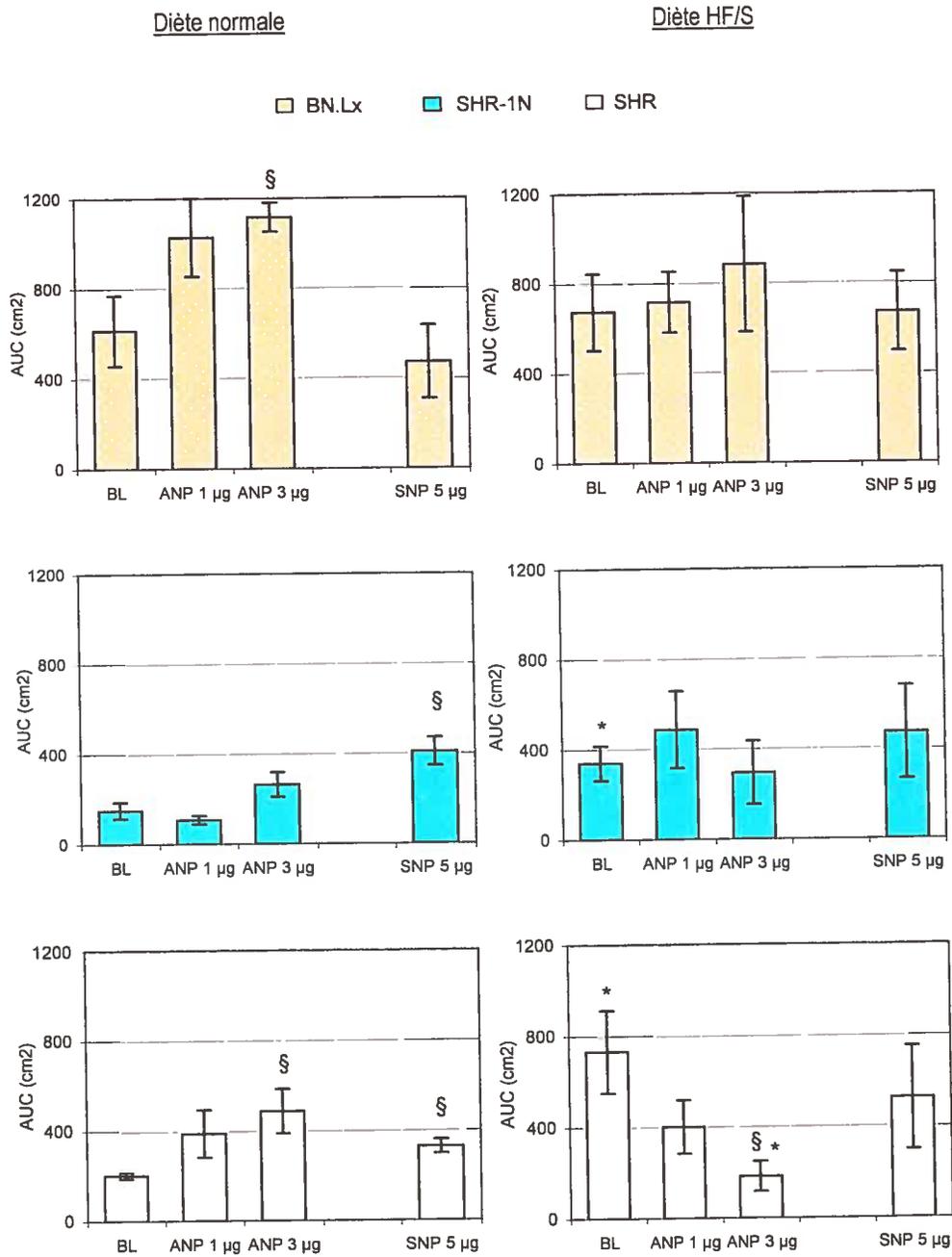


Figure 20 Effet de l'injection d'ANP et de SNP sur la quantité de sodium urinaire relative suite à une surcharge d'eau chez les souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S.
 * : $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, § : $p < 0,05$ par rapport au basal (BL)

Il peut être utile d'évaluer, par une collecte d'urine d'une durée de 24 heures, l'excrétion urinaire basale de différentes molécules. Entre autres, si des protéines sont filtrées par le glomérule et se retrouvent dans l'urine, cela indique un problème rénal. De plus, les quantités d'eau ingérée et excrétée sont importantes afin de déterminer leur impact sur l'équilibre hydrique corporel. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux volumes d'eau bue et excrétée dans l'urine, à l'excrétion basale de certains électrolytes (Na^+ , K^+ et Ca^{++}) ainsi qu'à celle de la créatinine.

Eau

Au niveau de l'équilibre apport/perde d'eau, la souche BN.Lx a excrété plus d'eau qu'elle en a ingérée, tandis que chez les deux souches hypertendues, il y avait un équilibre entre les quantités d'eau bue et urinée sous diète normale (Figure 21a, à gauche). Cela indique que la souche normotendue est déshydratée et il pourrait être suggéré que ces animaux, présentant des troubles métaboliques (triglycéridémie à jeûn et intolérance au glucose plus élevées que chez la souche Brown Norway; revoir section 2.9.1), sont pré-diabétiques. Il est connu que dans le diabète, l'excrétion urinaire d'eau est plus importante que l'ingestion (231). Toutefois, cette observation pourrait aussi être simplement due au stress causé par le séjour dans les cages métaboliques.

Sodium et potassium; ratio Na^+/K^+

Sous diète normale, la concentration urinaire de sodium était plus élevée chez BN.Lx et SHR (tendance) et celle de potassium, chez SHR seulement par rapport à la souche congénique (Figure 21b, à gauche). Bien que dans les expériences de gavage les deux souches hypertendues SHR-1N

SHR-1N présentait une excrétion sodique plus faible que BN.Lx en réponse à une surcharge d'eau

permet d'apprécier l'activité de l'aldostérone : plus le ratio Na^+/K^+ urinaire est élevé (ou le ratio sérique bas), plus l'action de l'aldostérone au niveau du rein est faible. L'aldostérone est une hormone anti-diurétique provenant de la corticosurrénale qui agit au niveau du tubule collecteur rénal afin de stimuler l'excrétion de potassium ainsi que la réabsorption de Na^+ et d'eau par le fait même. Il pourrait donc être proposé que l'aldostérone est moins active chez la souche SHR-1N ou bien qu'elle se trouve à des concentrations plus faibles. L'aldostérone est influencée par la rénine et il est connu que chez la souche SHR, celle-ci est présente à de faible taux dans la circulation sanguine. Le fait que la souche congénique présente une concentration urinaire de Na^+ plus faible que ses deux souches parentales met en évidence une ou des interaction(s) entre les gènes (ou produits de gènes) de SHR et du segment RNO20 de BN.Lx favorisant une rétention sodique. De plus, le segment influence l'excrétion urinaire de K^+ de SHR.

Calcium

Les trois souches ont présenté une excrétion urinaire de calcium différente sous diète normale (Figure 22a, à gauche). La souche BN.Lx avait l'excrétion la plus importante, suivie de SHR et de SHR-1N. Comme pour l'excrétion de sodium, il peut être soupçonné qu'une ou des interaction(s) entre les gènes (ou produits de gènes) de SHR et du segment RNO20 de BN.Lx entraîne(nt) une diminution de la quantité de calcium excrétée dans l'urine de SHR. L'homéostasie du calcium dans l'organisme est régulée entre autres par la vitamine D (absorption de l'ion au niveau du système digestif) et la parathormone (PTH) (régulation des concentrations sanguines et de l'excrétion urinaire). Le rein, sous le contrôle de la parathormone, participe à la fabrication de la

passive dans le glomérule) au niveau de l'anse de Henlé. En réalité, il a été publié depuis déjà plusieurs années que le rat SHR possède bel et bien un métabolisme calcique altéré : la régulation du métabolisme de la vitamine D est défectueuse, reflétée par des taux sériques bas de 1,25-(OH)₂D₃ (1,25-dihydroxyvitamine D₃, molécule synthétisée par la vitamine D) par rapport à la concentration élevée de PTH et à l'absorption diminuée du calcium, causée par une insensibilité de l'intestin à la vitamine D (232). De surcroît, il existe une relation entre l'excrétion urinaire de calcium et de sodium. En effet, la réabsorption tubulaire du calcium est étroitement liée à celle du sodium dans plusieurs segments tubulaires du néphron : par exemple, un excès nutritionnel de sodium augmente l'excrétion urinaire de calcium (233). Nos résultats ont tendance à montrer cette relation puisque, comme pour l'excrétion sodique, la perte de calcium dans les urines chez SHR-1N est plus faible que chez ses deux souches parentales. Par ailleurs, il est connu que la souche SHR est un modèle d'ostéoporose (234, 235) et donc de perte de calcium. Or, nos résultats montrent que la souche SHR excrète moins de calcium que la souche BN.Lx normotendue. Ces observations pourraient être dues au fait que les rats SHR développent l'ostéoporose en vieillissant et que nos rats, âgés d'environ 18 semaines lors de la collecte d'urine 24h, sont encore jeunes pour montrer des signes d'altération du métabolisme calcique.

Créatinine

Finalement, la créatinine est le produit de dégradation dans le muscle du phosphate de créatine et représente un déchet biologique qui est éliminé dans les urines. Le calcul de la clairance de la créatinine par le rein est souvent utilisé afin d'évaluer la fonction rénale. Une baisse de la

... (par une hausse de la créatininémie) est un indice de problème

plus importante chez BN.Lx par rapport aux deux souches hypertendues, ne suggérant aucun effet du segment RNO20 sur l'excrétion de ce composé chez la souche SHR sous diète normale (Figure 22b, à gauche). Cette observation tend à suggérer que SHR-1N et SHR présentent des troubles de leur fonction rénale sous cette diète, contrairement à BN.Lx.

4.5.2 Effet de la diète HF/S sur l'excrétion urinaire 24h des souches étudiées

Eau

Sous diète HF/S, les trois souches ont bu beaucoup plus et l'excrétion égalait l'ingestion chez la souche normotendue. Au contraire, la quantité d'eau excrétée chez SHR-1N et SHR n'était plus égale à l'apport : les deux souches hypertendues ont uriné presque deux fois moins qu'elles ont bu (Figure 21a, à droite). Il peut être suggéré que celles-ci présentent une rétention d'eau nette sous diète riche en condition basale. Le volume d'urine collectée pendant 24h n'a pas été affectée par la diète riche chez BN.Lx et SHR alors que celui de SHR-1N a augmenté par rapport à la diète normale, contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature. Toutefois, il a été rapporté que le jeûne favorise l'excrétion d'eau et d'électrolytes (236-238). Il a aussi été démontré qu'un jeûne aigu pouvant durer jusqu'à 50 heures inhibe NPR-C dans le tissu adipeux et que cette régulation négative favorise l'activité biologique de l'ANP (239). Or, toutes les collectes d'urine dans cette étude ont été effectuées à jeun. La raison pour laquelle nous n'avons pas observé de diminution de l'excrétion urinaire d'eau et d'ions suite à la prise de la diète HF/S pourrait donc être que les effets diurétique et natriurétique du jeûne aigu surpassent l'effet de rétention observé en condition d'obésité.

celle de BN.Lx qui n'a pas été influencée, tandis qu'elle a diminué chez SHR. La concentration de K^+ était aussi diminuée dans l'urine de SHR et celle de BN.Lx a eu tendance à diminuer légèrement (Figure 21b, à droite). Ces résultats suggèrent que les rats SHR retiennent le Na^+ et le K^+ sous diète riche et que les gènes du segment RNO20 provenant de BN.Lx ont une influence importante sur l'excrétion de ces deux électrolytes chez les rats SHR nourris avec cette diète. Le ratio Na^+/K^+ des souches BN.Lx et SHR-1N a été augmenté sous diète HF/S. La tendance observée entre les ratios de ces deux souches sous diète normale était encore visible (BN.Lx > SHR-1N) et une différence significative entre les ratios de SHR-1N et SHR est apparue sous diète riche : le ratio était plus faible chez SHR (Figure 21c, à droite). Les rats SHR pourraient donc présenter un défaut dans les taux ou de l'action de l'aldostérone, étant donné que le ratio Na^+/K^+ est un indice de l'activité de cette hormone, par rapport à la souche congénique et par le fait même, par rapport à BN.Lx sur régime HF/S.

Calcium

La prise de cette même diète a fait diminuer la quantité de calcium excrétée chez les trois souches de manière à rendre leur excrétion urinaire égale (Figure 22a, à droite). Cela révèle que la diète HF/S a un impact négatif très important sur l'excrétion rénale du calcium chez la souche BN.Lx (de l'ordre de 9 fois) par rapport à un effet moindre chez les deux souches hypertendues (moins de 4 fois chez SHR et de 3 fois chez SHR-1N).

Créatinine

En conséquence à la prise de la diète HF/S, la créatininurie a augmenté chez SHR-1N et

En résumé, la souche congénique SHR-1N a montré une excrétion d'eau, de sodium, de potassium et de calcium intermédiaire par rapport à ses deux souches parentales sous diète normale, révélant une interaction entre les gènes de SHR et ceux du segment RNO20 de BN.Lx. La diète HF/S a fait disparaître cet état « entre-deux » de SHR-1N sur ces paramètres, mais l'a fait apparaître au niveau du ratio Na⁺/K⁺ et de la créatininurie, mettant en évidence l'impact important de l'environnement sur l'effet du segment introgressé.

Tableau VIII Résumé des résultats d'excrétion urinaire basale 24h

Souches	N	HF/S
BN.Lx	Ei < SHR, Ca et Créat > SHR-1N et SHR	Ei ↑, Na/K ↑, Ca ↓
SHR-1N	Vu et Na < BN.Lx et SHR, K < SHR,	Ei ↑, Vu ↑, Na ↑, Ca ↓, Créat ↑
SHR	Ca > SHR-1N	Na et K ↓, Ca ↓

Légende : Ei = eau ingérée, Vu = volume urinaire, Na = sodium urinaire, K = potassium urinaire, Na/K = ratio sodium/potassium, Ca = calcium urinaire, Créat = créatinine urinaire

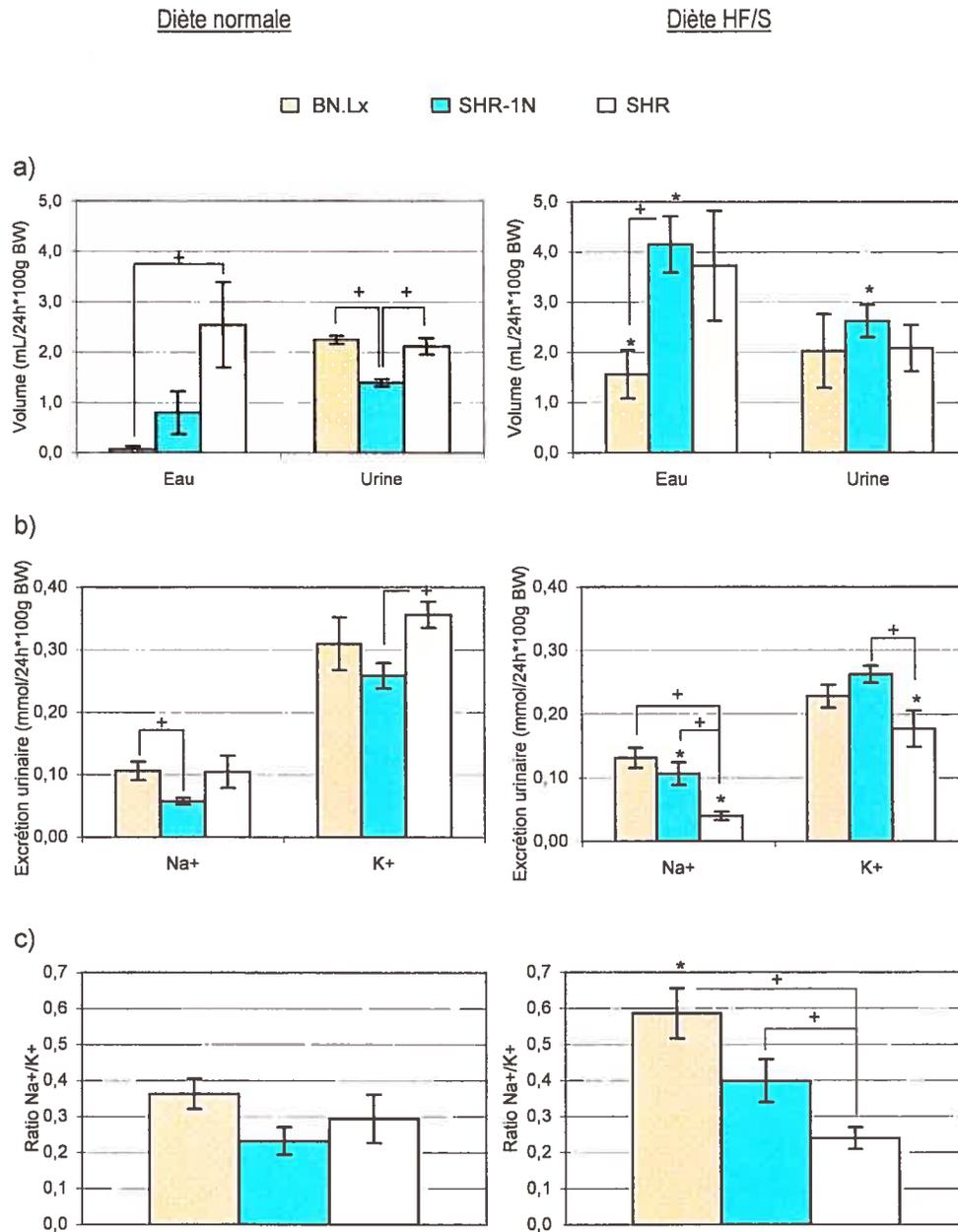


Figure 21 Excrétion urinaire 24h des souches BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S : a) Eau ingérée et urine excrétée, b) Sodium et potassium c) Ratio Na+/K+. * : p<0,05 par rapport à la diète normale, + : p<0,05

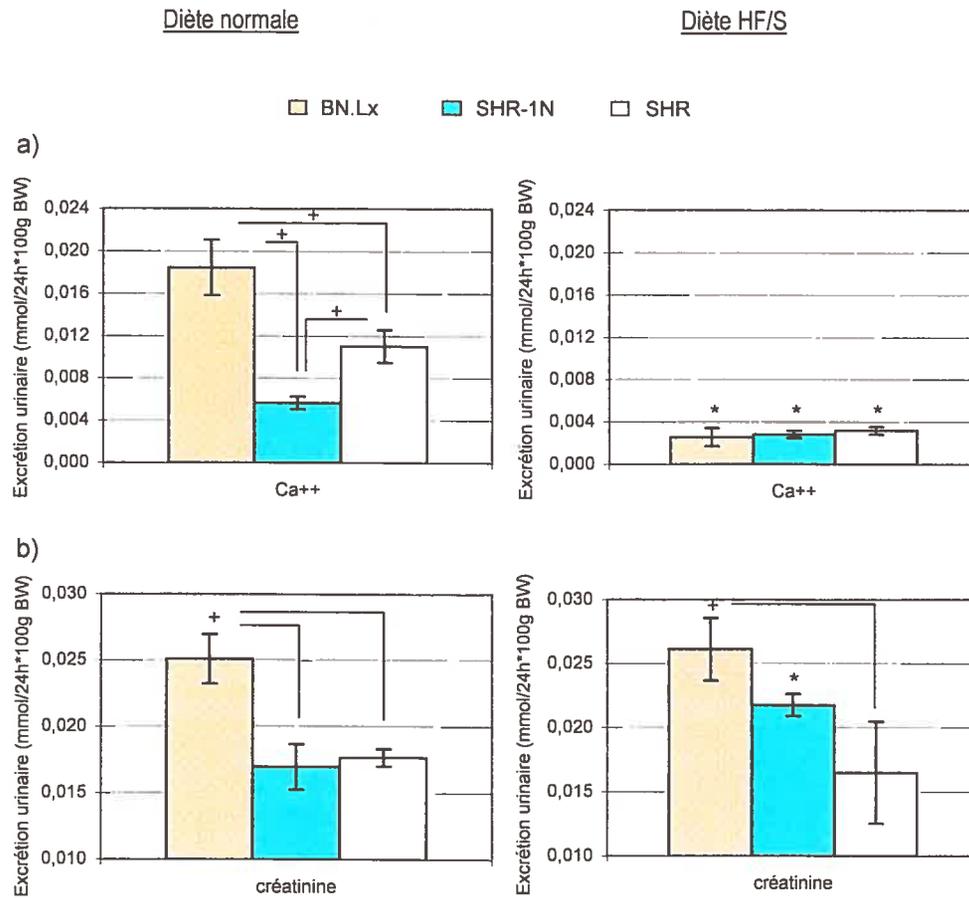


Figure 22 Excrétion urinaire 24h des souches BN.Lx , SHR-1N et SHR sous diètes normale et HF/S : a) Calcium b) Créatinine. * : p<0,05 par rapport à la diète normale, + : p<0,05

Nos résultats montrent que la souche BN.Lx normotendue a une lipolyse basale sous diète normale plus élevée que les deux souches hypertendues SHR et SHR-1N. En effet, les concentrations de glycérol dans le milieu d'incubation du tissu adipeux épидидymal sont significativement plus élevées chez la souche BN.Lx (Figure 23a, à gauche). Il est établi que l'insuline est l'hormone anti-lipolytique par excellence. Or, si BN.Lx présente une lipolyse plus élevée, il se pourrait que cela soit causé par une inhibition moins importante de l'insuline (concentration sanguine d'insuline plus faible). Malheureusement, dû à des problèmes techniques, nous n'avons pas de valeurs d'insulinémie pour cette souche. Il serait donc intéressant de vérifier cette hypothèse lors d'expériences ultérieures. Par ailleurs, il est connu que les rats SHR présentent un défaut de leur activité lipolytique. Aitman et ses collègues (166) ont démontré que la protéine CD36, le récepteur/transporteur des acides gras libres à la surface des cellules adipeuses, est absente de la membrane plasmique des adipocytes de SHR. Le transport déficient des acides gras libres à travers la membrane aurait des conséquences sur la lipolyse et sur l'action de l'insuline sur le métabolisme des lipides. Étant donné que la souche SHR-1N possède le fond génétique de la souche SHR, y compris le segment du chromosome 4 contenant le gène codant pour la protéine CD36, il n'est pas étonnant que la souche congénique se comporte comme sa souche progénitrice hypertendue. Aussi, la souche SM9 possède une activité lipolytique à jeun sous diète normale plus importante que sa souche parentale hypertendue sous la même diète (Figure 23b, à gauche). Ce résultat pourrait expliquer le fait que les rats SM9 ont un tissu épидидymal plus petit que les rats S sous cette diète. En condition de jeûne, la lipolyse basale dans le tissu adipeux épидидymal des rats S et SM9 sous diète normale était plus élevée que celle des rats hypertendus non à jeun. Ceci peut s'expliquer par le fait

« l'activité lipolytique est plus élevée chez les rats SM9 que chez les rats S sous diète normale. Toutefois, il se peut aussi que ce soit

4.6.2 Effet de la diète HF/S sur la lipolyse basale des souches étudiées

Sous diète HF/S, la concentration de glycérol est diminuée chez la souche BN.Lx par rapport à la diète normale, rejoignant celles des souches hypertendues. La lipolyse basale des rats SHR-1N a augmenté tandis que celle des rats SHR est restée inchangée (Figure 23a, à gauche). Selon des études antérieures effectuées sur des rats nourris avec une diète riche en gras, la lipolyse augmente (240, 241). Or, nos résultats pour les souches BN.Lx et SHR ne vont pas dans ce sens. Nous savons que BN.Lx est une souche congénique de BN/Cub qui présente des troubles du métabolisme des lipides. Au meilleur de notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de données sur la lipolyse dans les adipocytes des rats BN.Lx nourris avec une diète riche. Nos résultats indiquent pour la première fois une lipolyse altérée chez cette souche après la prise d'une diète HF/S. Pour ce qui est de SHR, comme discuté précédemment, cette souche présente une lipolyse dysfonctionnelle en condition normale. Il n'est donc pas étonnant que la diète HF/S n'ait pas réussi à faire augmenter l'activité lipolytique des rats SHR. Finalement, une interaction des gènes du segment RNO20 de BN.Lx avec des gènes de la souche SHR favorisée par la diète HF/S pourrait être à l'origine de l'élévation de la lipolyse des rats SHR-1N, puisque ce phénomène n'a pas été observé chez ses deux souches parentales. La diète HF/S a aussi fait diminuer la lipolyse à jeun des deux souches Dahl (Figure 23b, à gauche), suggérant que celles-ci présentent aussi un défaut de leur activité lipolytique en condition de diète riche. Les rats à jeun sous diète riche avaient une lipolyse basale plus faible que sous diète normale, rejoignant celle des rats non à jeun sous diète riche. Des études chez l'humain ont montré que l'obésité empêche l'augmentation de la lipolyse observée lors d'un

4.6.3 Effet de l'ANP sur la lipolyse des souches étudiées

4.6.3.1 Diète normale

Des études récentes ont démontré que la lipolyse est stimulée par l'ANP dans les adipocytes humains et que cet effet est plus marqué chez les primates (135, 197, 198). Or, leurs résultats montrent que l'ANP augmente aussi la lipolyse chez les rats, mais à un degré beaucoup plus faible que chez les humains et les macaques (de l'ordre de 3X plus contre 300X plus chez les primates). Sous diète normale, l'ANP n'a eu aucun effet sur la lipolyse des cinq souches étudiées. Les souches SHR-1N, SHR, S et SM9 sont toutes des souches hypertendues. Comme des dysfonctions du système ANP sont connues pour contribuer à la pathogénie de l'hypertension artérielle, il pourrait être suggéré que l'absence de réponse des amas adipeux à ce peptide régulateur suggérerait aussi un problème à ce niveau chez ces quatre souches. Pour ce qui est de la souche BN.Lx, on sait maintenant que son activité lipolytique est compromise sous diète riche. Il se peut que sous diète normale, la souche ne réponde tout simplement pas à l'ANP au niveau de son tissu adipeux.

4.6.3.2 Diète HF/S

L'incubation des amas de tissu adipeux épидидymal avec l'ANP a fait augmenter la lipolyse chez la souche SHR nourrie avec la diète riche seulement (Figure 23a, à droite). Cette observation suggère que les adipocytes de cette souche sont sensibilisés à l'action de l'ANP suite à l'ingestion d'une diète HF/S. De plus, étant donné l'absence d'effet chez SHR-1N, il peut être proposé que le segment provenant de BN.Lx joue un rôle dans la sensibilité du tissu adipeux à l'ANP. L'ANP n'a pas

Comme mentionné dans la revue de littérature, la lipogénèse est le mécanisme visant la synthèse de triglycérides en vue du stockage des lipides dans le foie et le tissu adipeux. Lipolyse et lipogénèse s'opposent afin de maintenir un équilibre entre la synthèse et la dégradation des lipides. En condition de diète normale, la lipogénèse basale était similaire chez BN.Lx, SHR-1N et SHR (Figure 23c, à gauche).

4.7.2 Effet de la diète HF/S sur la lipogénèse basale des souches étudiées

La lipogénèse basale a été diminuée par la diète HF/S au même niveau pour BN.Lx, SHR-1N et SHR (Figure 23c, à gauche). Cette baisse était attendue, car il a été rapporté dans la littérature qu'un apport en acides gras inhibe l'activité lipogénique. Toutefois, il a aussi été montré qu'une diète riche en hydrates de carbone stimule la lipogénèse (83) (revoir Revue de littérature, section 2.7.2). Normalement, l'organisme tend à stocker glucides et lipides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux pour ses besoins énergétiques futurs (par exemple lors de périodes de famine). Il a cependant été prouvé que le jeûne inhibe la lipogénèse (83) et que les enzymes impliquées dans ce mécanisme sont diminuées dans les adipocytes de rats nourris avec une diète riche en gras. En résulte une incapacité de l'insuline à stimuler la lipogénèse dans le tissu adipeux de ces animaux (244). L'effet du gras sur la lipogénèse serait donc plus important chez les souches étudiées que celui du sucre.

4.7.3 Effet de l'ANP sur la lipogénèse des souches étudiées

4.7.3.1 Diète normale

À cette occasion, un groupe n'avait étudié l'effet de l'ANP sur la lipogénèse

positif sur la lipogénèse des rats BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diète normale (Figure 23c, à droite).

4.7.3.2 Diète HF/S

Sous diète HF/S, l'ANP stimule la lipogénèse des rats BN.Lx et SHR-1N (Figure 23c, à droite). L'effet de l'ANP sur la lipogénèse de la souche SHR serait altéré par la diète riche, tandis que celui des deux autres souches resterait intact. Un ou des gènes du segment RNO20 protégerai(en)t donc de l'effet délétère d'une diète à haute teneur en gras et en sucrose sur l'action du peptide natriurétique sur la synthèse des lipides dans le tissu adipeux épидidymal.

4.7.4 *Résumé des observations faites sur le métabolisme des lipides en lien avec le système de l'ANP chez les souches étudiées*

Les souches hypertendues SHR-1N et SHR montrent un déséquilibre dans leur métabolisme des lipides par rapport à BN.Lx. Sous diète normale, elles présentent une lipolyse plus faible que BN.Lx tout en ayant une lipogénèse similaire, suggérant un stockage plus important des lipides chez ces deux souches. Sous diète HF/S, la lipolyse et la lipogénèse sont diminuées chez BN.Lx, la lipolyse est augmentée et la lipogénèse diminuée chez SHR-1N et la lipolyse n'est pas affectée et la lipogénèse est aussi diminuée chez SHR. Chez la souche normotendue, le métabolisme des lipides est donc diminué suite à la prise de la diète HF/S. Sous cette même diète, le résultat net du métabolisme lipidique des rats SHR-1N et SHR est une augmentation de la concentration de glycérol (et d'acides gras libres par le fait même, les TG étant constitués d'une molécule de glycérol avec trois groupements hydroxyyles, chacun lié à un acides gras), mais de façon beaucoup plus importante

et la souche normotendue. Nous pourrions donc nous attendre à des taux sanguins d'AGL plus

inchangée suite à la prise de la diète HF/S tandis que celle des rats SHR-1N augmente légèrement. En réponse à l'ANP, les rats BN.Lx et SHR-1N voient leur lipogénèse augmenter sur les deux diètes, sans changement de leur lipolyse. Sous diète normale, la souche SHR se comporte comme les deux autres; par contre sous diète HF/S, l'ANP n'affecte pas la lipogénèse tandis que la lipolyse est augmentée. Ces résultats suggèrent que l'ANP favorise le stockage des lipides chez BN.Lx, SHR-1N et SHR sous diète normale et chez BN.Lx et SHR-1N sous diète HF/S; d'autre part, la diète riche renverse l'effet de l'ANP sur le métabolisme des lipides de SHR, favorisant la dégradation des triglycérides en acides gras libres. Il est intéressant de constater que le segment RNO20 de la souche BN.Lx induit un effet de la diète HF/S sur la lipolyse différent des deux souches parentales et est capable à lui seul de changer la réponse à l'ANP des rats SHR sous diète riche.

Finalement, bien que la souche congénique SM9 démontre une lipolyse basale à jeun plus importante que celle de la souche S sur les deux diètes (suggérant un effet de gène(s) sur la lipolyse indépendant de l'environnement), le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt ne modifie pas la réponse à l'ANP de la souche S au niveau du métabolisme des lipides.

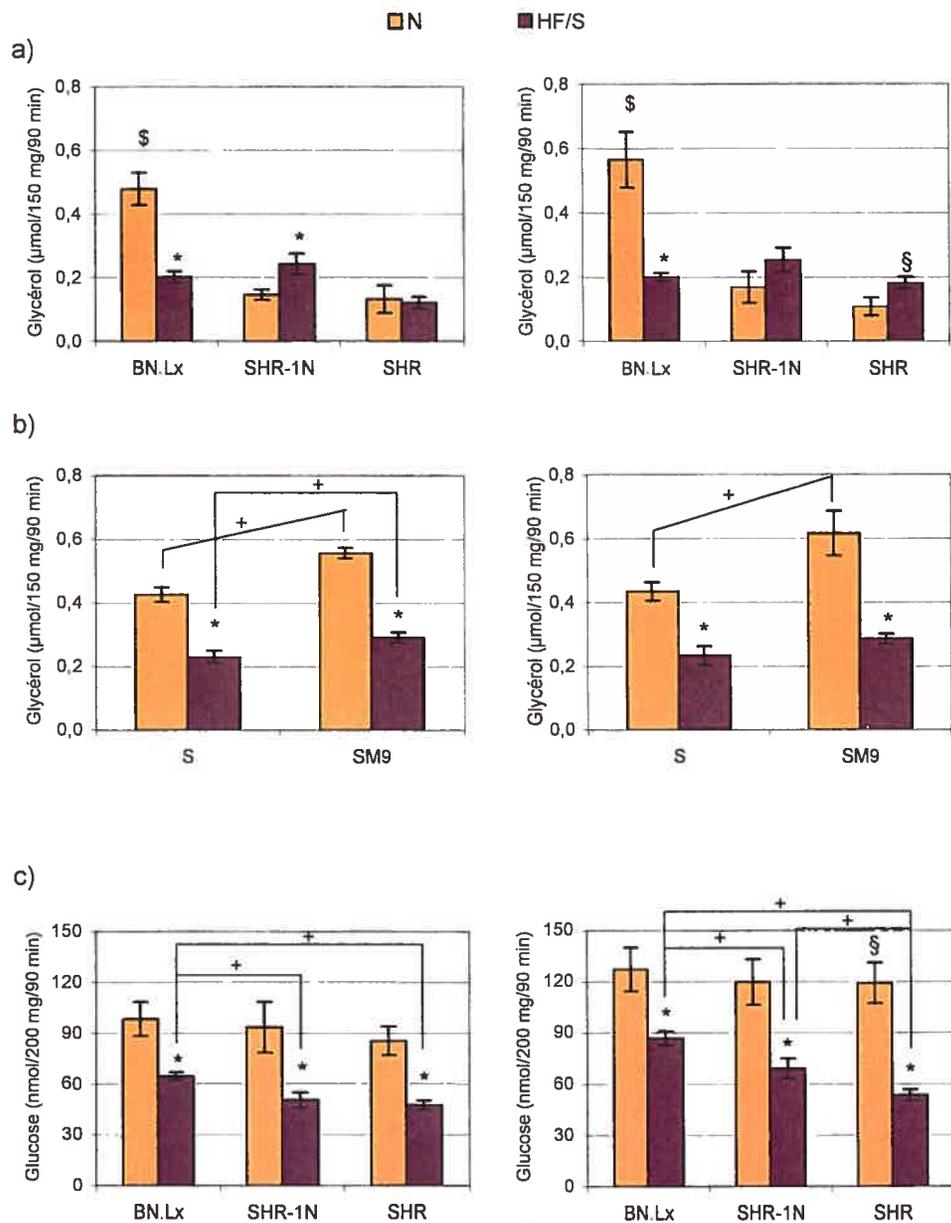


Figure 23 Effet de la diète HF/S sur a) la lipolyse, b) la lipolyse à jeun et c) la lipogénèse basales dans les amas de tissu adipeux épидидymal ou suite à l'incubation avec l'ANP (10^{-7} M). À noter: la lipogénèse n'a pas été mesurée chez les souches S et SM9. *: $p < 0,05$ par rapport à la diète normale, \$: $p < 0,05$ par rapport aux autres souches, §: $p < 0,05$ par rapport au basal, +: $p < 0,05$

Les travaux effectués dans le cadre de ce projet de maîtrise ont permis de mettre en évidence l'impact de deux segments chromosomiques du rat (RNO20 et D2Chm25-D2Rat131/Lt situés sur les chromosomes 20 et 2, respectivement) sur le profil métabolique normal et suite à un apport nutritionnel riche en gras et en sucrose. Le premier a déjà été lié à la régulation de la masse adipeuse ainsi qu'au développement de l'hypertension associée à l'obésité tandis que le deuxième contient les gènes codant pour les récepteurs de l'ANP et du NO (sous-unités α_1 et β_1). Tout d'abord, en condition basale, nos résultats confirment ceux publiés antérieurement par notre groupe (169) qui montraient que la souche SHR-1N présente un degré d'obésité plus important que sa souche parentale hypertendue SHR lorsque toutes deux nourries avec un régime riche en lipides et en glucides. Nos résultats démontrent de plus que l'autre souche parentale de SHR-1N, soit la souche normotendue BN.Lx, ne prend pas de poids sous diète riche. D'autre part, nos résultats montrent que la souche de rat Dahl, un modèle génétique d'hypertension sensible au sel, développe une obésité plus importante que SHR sous diète HF/S. Les résultats des expériences effectuées tout au long des protocoles « Métabolique » et « Excrétion urinaire » ont révélé pour la première fois que la souche SHR-1N congénique est déjà résistante à l'insuline sous diète normale, impliquant des gènes provenant de la souche BN.Lx situés sur le segment chromosomique différent de celui de SHR. Or, le degré d'obésité plus important développé par SHR-1N sous diète HF/S n'est pas accompagné de l'habituelle baisse de sensibilité à l'insuline malgré une lipolyse augmentée et n'a pas entraîné de rétention urinaire, au contraire elle l'a augmenté. Nous pouvons donc conclure que malgré la résistance à l'insuline sous diète normale et la prise de poids plus importante sous diète HF/S observées, le segment de BN.Lx semble protéger en partie la souche SHR des effets délétères d'une

plus élevée. Cela suggère que l'un ou l'autre ou encore que ces deux récepteurs est ou sont impliqué(s) dans la régulation de la prise de poids et du métabolisme des lipides, ce qui appuie notre deuxième hypothèse de départ. À l'opposé du segment RNO20 toutefois, le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt provoquerait chez le rat Dahl une altération de son métabolisme glucidique et lipidique. Par contre, il ne faut pas négliger le fait qu'il y a d'autres gènes à l'intérieur de ces deux segments chromosomiques et que des expériences supplémentaires seraient nécessaires afin de confirmer l'implication de GC-A et/ou GCs.

Au cours de ce projet, nous avons tenté de répondre à plusieurs questions en lien avec les hypothèses de départ : 1) Est-ce que le degré d'obésité (modifié par le segment RNO20 de la souche BN.Lx) affecte la réponse à l'ANP chez les rats SHR? Au NO? 2) Est-ce que l'introduction dans le fond génétique de la souche hypertendue Dahl sensible au sel du segment du chromosome 2 contenant les récepteurs de ces deux molécules, provenant d'une souche normotendue (Milan, MNS) modifie les réponses et si oui, dans quel sens? 3) Est-ce que la prise d'une diète HF/S entraîne des modifications de ces réponses chez Dahl?

1) Effectivement, les réponses à l'ANP et au SNP ont été influencées par le segment RNO20 d'origine normotendue introgressé dans le fond génétique hypertendu SHR et associé à un degré d'obésité plus important. En condition normale, RNO20 de BN.Lx modifie la réponse à l'ANP de SHR en enrayant ses effets positifs sur la lipidémie (pas de baisse des TG et AGL sanguins observée chez SHR-1N) et sur l'excrétion urinaire de sodium. Par contre, le SNP tend à avoir le même effet chez SHR et sa souche congénique sous la même diète ce qui suggère que le segment n'est pas impliqué dans la réponse au NO sous diète normale. Sous diète HF/S, l'ANP qui augmentait les

... de façon importante l'hyperlipidémie chez SHR, perd la

la lipolyse pour l'ANP; au niveau des concentrations sanguines pour le SNP.

2) Le segment D2Chm25-D2Rat131/Lt de MNS altère quant à lui la réponse aux deux agonistes étudiés de façon négative. Il cause chez la souche Dahl une augmentation des acides gras libres sanguins, de la glycémie, de l'insulinémie et de l'indice HOMA-IR suite à l'injection d'ANP et de SNP au lieu de la baisse de ces paramètres observée avec le segment d'origine S. En revanche, le segment du chromosome 2 appartenant à la souche normotendue n'influence pas l'effet de l'ANP sur la lipolyse et la lipogénèse.

3) Par contre sous diète HF/S, l'ANP génère les mêmes effets avec ou sans le segment du chromosome 2 de MNS. De surcroît, le régime riche abolit la réponse au SNP chez SM9. L'environnement a donc un impact différent sur la fonction des deux récepteurs qu'ils soient d'origine normotendue ou hypertendue.

Finalement, est-ce que nos observations nous permettent d'affirmer que l'ANP et le NO peuvent être considérés comme liens entre l'hypertension artérielle et l'obésité? Rappelons que l'hypertension artérielle est une maladie polygénique. Plusieurs systèmes sont donc impliqués dans le développement et l'évolution de ce trouble de la pression artérielle. Nous nous sommes penchés sur deux de ces systèmes dont les dysfonctions chez les souches SHR et Dahl ont déjà été associées à l'hypertension dans la littérature. Nos résultats suggèrent qu'effectivement, l'ANP et le NO joueraient aussi un rôle dans le développement de l'obésité chez ces deux modèles génétiques de l'hypertension. Nous avons montré que la prédisposition au développement de l'obésité de la souche SHR-1N sous diète HF/S, qui possède les mêmes composantes des systèmes ANP et NO

GC-A et GCs différents de ceux de la souche S. Par contre, ceux-ci affectent la réponse à l'ANP de façon négative sous diète normale seulement tandis que les effets du SNP sont modifiés sur les deux diètes. La diète HF/S masquerait les effets différentiels de l'ANP retrouvés chez Dahl sensible au sel et sa souche congénique. Toutefois, des expériences supplémentaires doivent être effectuées afin de pouvoir affirmer que le(s) système(s) de l'ANP et/ou du NO sont LE(S) lien(s) dans le développement de l'hypertension associée à celui de l'obésité. Entre autres, l'étude de l'effet de la diète HF/S sur la pression sanguine en réponse à l'ANP et au NO est essentielle afin d'établir un lien sûr. De plus, il serait important de faire suivre le protocole « Excrétion urinaire » aux rats S et SM9 puisque selon des publications antérieures (174, 245), la souche Dahl possède un système ANP altéré au niveau du rein.

Plusieurs avenues peuvent être explorées pour faire suite aux résultats obtenus lors de la présente étude. Tout d'abord, il serait intéressant d'extraire l'ARN des organes prélevés et gardés à -80°C afin de comparer l'expression des gènes entre les différentes souches étudiées ainsi que l'effet de la diète HF/S sur l'expression génique. De plus, un protocole « Hémodynamique » a été débuté afin de déterminer l'influence du degré d'obésité sur les réponses à l'ANP et au NO au niveau de la pression sanguine dans nos modèles génétiques. Le dosage du GMPc sanguin est aussi prévu dans ce protocole afin d'établir l'impact des différents segments et de la diète HF/S sur l'activité des récepteurs à l'ANP et au NO sur la production de GMPc. Il pourrait aussi être intéressant dans ce troisième protocole d'analyser les taux sanguins d'ANP chez les différentes souches dans les conditions étudiées.

Aussi, il serait intéressant de doser les concentrations sanguines des différentes molécules impliquées dans la régulation du tissu adipeux (leptine, résistine, adiponectine, TNF- α , ainsi que d'autres cytokines inflammatoires concernées dans le développement de l'obésité) suite à l'injection de l'ANP et du SNP afin d'évaluer l'impact de ces derniers sur la communication inter-organes en cause dans le développement des troubles métaboliques conduisant à l'obésité.

Finalement, l'étude d'une autre souche congénique est prévue. Celle-ci, produite par nos collaborateurs de l'Institut de Biologie et de Génétique médicale de la Première Faculté de Médecine de l'Université Charles à Prague, est en fait un double congénique, car elle possède en plus du segment du chromosome 8 de PD/Cub (fond génétique de BN.Lx), un segment du chromosome 2 contenant le gène du récepteur de l'ANP provenant de SHR. La souche SHR-1N étudiée dans la présente étude a servi à déterminer l'effet du segment RNO20 conférant un degré d'obésité plus

... d'obésité plus élevée que celle observée chez les souches contrôles. L'impact de l'ANP et du NO d'une souche hypertendue. La souche



1. Neel, J.V. 1962. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14:353-362.
2. Drouin, D., Milot, A., and éd. 2007. *Chapitre 2: Les objectifs du traitement de l'hypertension artérielle dans Hypertension Guide thérapeutique*: Montréal, Canada: Société québécoise d'hypertension artérielle, p.15-19.
3. Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2000. *Chapter 18: Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure dans Textbook of medical physiology 10th edition*: W.B. Saunders Company, p. 184-194.
4. Johnson, R.H., and Spaulding, J.M. 1974. Disorders of the autonomic nervous system. Chapter 3. The nervous control of the circulation and its investigation. *Contemp Neurol Ser.*33-58.
5. Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2000. *Chapter 19: Dominant Role of the Kidney in Long-Term Regulation of Arterial Pressure and in Hypertension dans Textbook of medical physiology 10th edition*: W.B. Saunders Company, p. 195-209.
6. Hall, J.E., Guyton, A.C., and Mizelle, H.L. 1990. Role of the renin-angiotensin system in control of sodium excretion and arterial pressure. *Acta Physiol Scand Suppl* 591:48-62.
7. Tsutsumi, Y., Matsubara, H., Masaki, H., Kurihara, H., Murasawa, S., Takai, S., Miyazaki, M., Nozawa, Y., Ozono, R., Nakagawa, K., et al. 1999. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 104:925-935.
8. Carey, R.M., Jin, X., Wang, Z., and Siragy, H.M. 2000. Nitric oxide: a physiological mediator of the type 2 (AT₂) angiotensin receptor. *Acta Physiol Scand* 168:65-71.
9. Cosentino, F., Savoia, C., De Paolis, P., Francia, P., Russo, A., Maffei, A., Venturelli, V., Schiavoni, M., Lembo, G., and Volpe, M. 2005. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Hypertens* 18:493-499.
10. Siragy, H.M., and Carey, R.M. 1997. The subtype 2 (AT₂) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 100:264-269.
11. Hutchinson, H.G., Hein, L., Fujinaga, M., and Pratt, R.E. 1999. Modulation of vascular development and injury by angiotensin II. *Cardiovasc Res* 41:689-700.
12. Liu, Y.H., Yang, X.P., Sharov, V.G., Nass, O., Sabbah, H.N., Peterson, E., and Carretero, O.A. 1997. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 99:1926-1935.

14. Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., et al. 2000. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 87:E1-9.
15. Tipnis, S.R., Hooper, N.M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., and Turner, A.J. 2000. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275:33238-33243.
16. Ferrario, C.M., and Chappell, M.C. 2004. Novel angiotensin peptides. *Cell Mol Life Sci* 61:2720-2727.
17. Vickers, C., Hales, P., Kaushik, V., Dick, L., Gavin, J., Tang, J., Godbout, K., Parsons, T., Baronas, E., Hsieh, F., et al. 2002. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 277:14838-14843.
18. Oudit, G.Y., Crackower, M.A., Backx, P.H., and Penninger, J.M. 2003. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med* 13:93-101.
19. Cowley, A.W., Jr., Monos, E., and Guyton, A.C. 1974. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 34:505-514.
20. Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2000. *Chapter 75: The Pituitary Hormones and Their Control by the Hypothalamus dans Textbook of medical physiology 10th edition*: W.B. Saunders Company, p. 846-857.
21. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T., and Sonnenberg, H. 1981. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94.
22. Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., and Matsuo, H. 1988. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81.
23. Rosenzweig, A., and Seidman, C.E. 1991. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem* 60:229-255.
24. Maack, T. 1992. Receptors of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol* 54:11-27.
25. Kangawa, K., and Matsuo, H. 1984. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118:131-139.
26. Kohno, M., Ikeda, M., Johchi, M., Horio, T., Yasunari, K., Kurihara, N., and Takeda, T. 1993.

28. Itoh, H., Pratt, R.E., Ohno, M., and Dzau, V.J. 1992. Atrial natriuretic polypeptide as a novel antiproliferative factor of endothelial cells. *Hypertension* 19:758-761.
29. Cao, L., and Gardner, D.G. 1995. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 25:227-234.
30. Richards, A.M. 1994. The natriuretic peptides and hypertension. *J Intern Med* 235:543-560.
31. Hamet, P., Tremblay, J., Pang, S.C., Garcia, R., Thibault, G., Gutkowska, J., Cantin, M., and Genest, J. 1984. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 123:515-527.
32. Tremblay, J., Gerzer, R., Vinay, P., Pang, S.C., Beliveau, R., and Hamet, P. 1985. The increase of cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. *FEBS Lett* 181:17-22.
33. Tremblay, J., Desjardins, R., Hum, D., Gutkowska, J., and Hamet, P. 2002. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases. *Mol Cell Biochem* 230:31-47.
34. Tremblay, J., Hum, D.H., Sanchez, R., Dumas, P., Pravenec, M., Krenova, D., Kren, V., Kunes, J., Pausova, Z., Gossard, F., et al. 2003. TA repeat variation, Npr1 expression, and blood pressure: impact of the Ace locus. *Hypertension* 41:16-24.
35. Kato, J., Lanier-Smith, K.L., and Currie, M.G. 1991. Cyclic GMP down-regulates atrial natriuretic peptide receptors on cultured vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 266:14681-14685.
36. Zhang, L.M., Tao, H., and Newman, W.H. 1993. Regulation of atrial natriuretic peptide receptors in vascular smooth muscle cells: role of cGMP. *Am J Physiol* 264:H1753-1759.
37. Cahill, P.A., Redmond, E.M., and Keenan, A.K. 1990. Vascular atrial natriuretic factor receptor subtypes are not independently regulated by atrial peptides. *J Biol Chem* 265:21896-21906.
38. Cao, L., Wu, J., and Gardner, D.G. 1995. Atrial natriuretic peptide suppresses the transcription of its guanylyl cyclase-linked receptor. *J Biol Chem* 270:24891-24897.
39. Hum, D., Besnard, S., Sanchez, R., Devost, D., Gossard, F., Hamet, P., and Tremblay, J. 2004. Characterization of a cGMP-response element in the guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor A gene promoter. *Hypertension* 43:1270-1278.
40. Deng, A.Y., Dene, H., and Rapp, J.P. 1997. Congenic strains for the blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 2. *Hypertension* 30:199-202.
41. Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., and Snyder, S.H. 1994. Nitric oxide: a physiologic

43. Xie, Q.W., Cho, H.J., Calaycay, J., Mumford, R.A., Swiderek, K.M., Lee, I.D., Ding, A., Troso, T., and Nathan, C. 1992. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 256:225-228.
44. Pollock, J.S., Forstermann, U., Mitchell, J.A., Warner, T.D., Schmidt, H.H., Nakane, M., and Murad, F. 1991. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:10480-10484.
45. Koesling, D., Bohme, E., and Schultz, G. 1991. Guanylyl cyclases, a growing family of signal-transducing enzymes. *Faseb J* 5:2785-2791.
46. Chiu, P.J., Vemulapalli, S., and Sybertz, E.J. 1991. Comparative vascular and renal excretory effects of atrial natriuretic factor, sodium nitroprusside and 8-Br-cGMP in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 13:907-915.
47. Grandes, S., Gallego, M.J., Riesco, A., Lopez Farre, A., Millas, I., Casado, S., Hernando, L., and Caramelo, C. 1991. Mechanisms of renal effects of different agents stimulating production of cGMP. *Am J Physiol* 261:H1109-1114.
48. Gouvea, S.A., Moyses, M.R., Bissoli, N.S., Pires, J.G., Cabral, A.M., and Abreu, G.R. 2003. Oral administration of L-arginine decreases blood pressure and increases renal excretion of sodium and water in renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res* 36:943-949.
49. Granger, J.P., and Alexander, B.T. 2000. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 168:161-168.
50. Hamet, P., Pang, S.C., and Tremblay, J. 1989. Atrial natriuretic factor-induced egression of cyclic guanosine 3':5'-monophosphate in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Biol Chem* 264:12364-12369.
51. Hamet, P., Pausova, Z., Tremblay, J., and Deng, A.Y. 2001. *Chapter 2,2 Hypertension as a genetic disease dans Manual of Hypertension, édité par Mancina J, Chalmers J, Ferrari A, Julius S, Saruta T et Weber M.* London, p.49-75: Churchill Livingstone.
52. De Cort, P., Phillips, H., Govaerts, F., and Van Royen, P. 2004. *Recommandations de Bonnes Pratiques : L'hypertension: Société Scientifique de Médecine générale,* www.ssmg.be/new/files/RBP_HTA.pdf
53. Giles, T.D., and Sander, G.E. 2005. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 7:669-678.
54. Karet, F.E., and Lifton, R.P. 1997. Mutations contributing to human blood pressure variation. *Recent Prog Horm Res* 52:263-276; discussion 276-267.

56. Wilson, F.H., Disse-Nicodeme, S., Choate, K.A., Ishikawa, K., Nelson-Williams, C., Desitter, I., Gunel, M., Milford, D.V., Lipkin, G.W., Achard, J.M., et al. 2001. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293:1107-1112.
57. Lifton, R.P., Dluhy, R.G., Powers, M., Rich, G.M., Cook, S., Ulick, S., and Lalouel, J.M. 1992. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355:262-265.
58. Hansson, J.H., Nelson-Williams, C., Suzuki, H., Schild, L., Shimkets, R., Lu, Y., Canessa, C., Iwasaki, T., Rossier, B., and Lifton, R.P. 1995. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet* 11:76-82.
59. Shimkets, R.A., Warnock, D.G., Bositis, C.M., Nelson-Williams, C., Hansson, J.H., Schambelan, M., Gill, J.R., Jr., Ulick, S., Milora, R.V., Findling, J.W., et al. 1994. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79:407-414.
60. John, S.W., Kregge, J.H., Oliver, P.M., Hagaman, J.R., Hodgins, J.B., Pang, S.C., Flynn, T.G., and Smithies, O. 1995. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 267:679-681.
61. Oliver, P.M., Fox, J.E., Kim, R., Rockman, H.A., Kim, H.S., Reddick, R.L., Pandey, K.N., Milgram, S.L., Smithies, O., and Maeda, N. 1997. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:14730-14735.
62. Kishimoto, I., Dubois, S.K., and Garbers, D.L. 1996. The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:6215-6219.
63. Sugawara, A., Nakao, K., Sakamoto, M., Morii, N., Yamada, T., Itoh, H., Shiono, S., and Imura, H. 1985. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 2:1426-1427.
64. Sagnella, G.A., Markandu, N.D., Buckley, M.G., Shore, A.C., Sugden, A.L., Singer, D.R., and MacGregor, G.A. 1988. Plasma atrial natriuretic peptide in essential hypertension. Comparison with normotensive subjects and effects of changes in dietary sodium intake. *Am J Hypertens* 1:112-118.
65. Nakayama, T. 2005. The genetic contribution of the natriuretic peptide system to cardiovascular diseases. *Endocr J* 52:11-21.
66. Tremblay, J., Huot, C., Willenbrock, R.C., Bayard, F., Gossard, F., Fujio, N., Koch, C.,

67. Tsukashima, A., Tsuchihashi, T., Abe, I., Nakamura, K., Uchimura, H., and Fujisima, M. 1996. Angiotensin II increases norepinephrine turnover in the anteroventral third ventricle of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 28:224-227.
68. Ruetten, H., Zabel, U., Linz, W., and Schmidt, H.H. 1999. Downregulation of soluble guanylyl cyclase in young and aging spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 85:534-541.
69. Rees, D., Ben-Ishay, D., and Moncada, S. 1996. Nitric oxide and the regulation of blood pressure in the hypertension-prone and hypertension-resistant Sabra rat. *Hypertension* 28:367-371.
70. Vaziri, N.D., Ding, Y., and Ni, Z. 1999. Nitric oxide synthase expression in the course of lead-induced hypertension. *Hypertension* 34:558-562.
71. Baylis, C., and Qiu, C. 1996. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics. *Kidney Int* 49:1727-1731.
72. Mattson, D.L., and Wu, F. 2000. Control of arterial blood pressure and renal sodium excretion by nitric oxide synthase in the renal medulla. *Acta Physiol Scand* 168:149-154.
73. *Les complications de l'hypertension artérielle: La complication rénale est très importante à prendre en compte:* <http://www.hypertension-online.com/03-complications6.shtml>.
74. *Les complications de l'hypertension artérielle: l'hypertension artérielle est également responsable de complications cardiaques:* <http://www.hypertension-online.com/03-complications5.shtml>.
75. Weber, B. 2004. *Systemic hypertension, atherosclerosis and coronary artery disease: the role of inflammation:* Laboratoires Réunis Junglinster, <http://www.labo.lu/fr/imupro/book.html?id=156>.
76. Abbate, M., Benigni, A., Bertani, T., and Remuzzi, G. 1999. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 14:304-312.
77. Avram, A.S., Avram, M.M., and James, W.D. 2005. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol* 53:671-683.
78. Ferre, P. 2003. L'obésité: aspects physiologiques, cellulaires et moléculaires. *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 10:119-123.
79. Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2000. *Chapter 68: Lipid Metabolism dans Textbook of medical physiology 10th edition:* W.B. Saunders, p. 781-790.
80. Osuga, J., Ishibashi, S., Oka, T., Yagyu, H., Tozawa, R., Fujimoto, A., Shionoiri, F., Yahagi,

82. Londos, C., Brasaemle, D.L., Schultz, C.J., Segrest, J.P., and Kimmel, A.R. 1999. Perilipins, ADRP, and other proteins that associate with intracellular neutral lipid droplets in animal cells. *Semin Cell Dev Biol* 10:51-58.
83. Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* 2:282-286.
84. Bluher, M., Michael, M.D., Peroni, O.D., Ueki, K., Carter, N., Kahn, B.B., and Kahn, C.R. 2002. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 3:25-38.
85. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., and Friedman, J.M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432.
86. Campfield, L.A., Smith, F.J., Guisez, Y., Devos, R., and Burn, P. 1995. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549.
87. Friedman, J.M., and Halaas, J.L. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770.
88. Carlyle, M., Jones, O.B., Kuo, J.J., and Hall, J.E. 2002. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 39:496-501.
89. Ahima, R.S., and Flier, J.S. 2000. Leptin. *Annu Rev Physiol* 62:413-437.
90. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., and Paschke, R. 2001. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 507:142-146.
91. Moro, C., Klimcakova, E., Lolmede, K., Berlan, M., Lafontan, M., Stich, V., Bouloumie, A., Galitzky, J., Arner, P., and Langin, D. 2007. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 50:1038-1047.
92. Stepan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., Brown, E.J., Banerjee, R.R., Wright, C.M., Patel, H.R., Ahima, R.S., and Lazar, M.A. 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312.
93. McTernan, P.G., McTernan, C.L., Chetty, R., Jenner, K., Fisher, F.M., Lauer, M.N., Crocker, J., Barnett, A.H., and Kumar, S. 2002. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2407.
94. Haugen, F., Jorgensen, A., Drevon, C.A., and Trayhurn, P. 2001. Inhibition by insulin of

96. Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., Brownlee, M., and Scherer, P.E. 2001. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7:947-953.
97. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., et al. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288-1295.
98. Kazumi, T., Kawaguchi, A., Sakai, K., Hirano, T., and Yoshino, G. 2002. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25:971-976.
99. Yang, W.S., Lee, W.J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C.L., Chen, C.L., Tai, T.Y., and Chuang, L.M. 2001. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3815-3819.
100. Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S.M., Patel, H.R., Berg, A.H., Pajvani, U.B., Scherer, P.E., and Ahima, R.S. 2004. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 10:524-529.
101. Bruun, J.M., Lihn, A.S., Verdich, C., Pedersen, S.B., Toubro, S., Astrup, A., and Richelsen, B. 2003. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E527-533.
102. Halleux, C.M., Takahashi, M., Delporte, M.L., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Brichard, S.M. 2001. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 288:1102-1107.
103. Massiera, F., Bloch-Faure, M., Ceiler, D., Murakami, K., Fukamizu, A., Gasc, J.M., Quignard-Boulangue, A., Negrel, R., Ailhaud, G., Seydoux, J., et al. 2001. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *Faseb J* 15:2727-2729.
104. Alessi, M.C., Bastelica, D., Morange, P., Berthet, B., Leduc, I., Verdier, M., Geel, O., and Juhan-Vague, I. 2000. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 49:1374-1380.
105. Birgel, M., Gottschling-Zeller, H., Rohrig, K., and Hauner, H. 2000. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1682-1687.
106. Bouchie, J.L., Hansen, H., and Feener, E.P. 1998. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1771-1779

cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost* 79:631-634.

108. Bujalska, I.J., Walker, E.A., Hewison, M., and Stewart, P.M. 2002. A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1205-1210.
109. Evrard, A., Hober, C., Racadot, A., Lefebvre, J., and Vantyghem, M.C. 1999. [Atrial natriuretic hormone and endocrine functions]. *Ann Biol Clin (Paris)* 57:149-155.
110. Moller, D.E. 2000. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 11:212-217.
111. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., and Paschke, R. 2002. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 290:1084-1089.
112. Sethi, J.K., and Hotamisligil, G.S. 1999. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 10:19-29.
113. *Organisation mondiale de la santé*, <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
114. 2006. *Briefing notes for OECD Health Data 2006 : UNITED STATES dans Éco-santé OCDE 2006 : Statistiques et indicateurs pour 30 pays*: Organisation de coopération et de développement économiques, <http://www.oecd.org/dataoecd/29/52/36960035.pdf>.
115. 2005. *Statistiques Canada*: <http://www.santepub-mtl.qc.ca/mdprevention/chronique/2005/18042005.html>
116. 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421.
117. Coleman, D.L. 1978. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 14:141-148.
118. Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey, N.D., Culpepper, J., Moore, K.J., Breitbart, R.E., et al. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84:491-495.
119. Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., et al. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-908.

121. El-Haschimi, K., Pierroz, D.D., Hileman, S.M., Bjorbaek, C., and Flier, J.S. 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 105:1827-1832.
122. Howard, J.K., Cave, B.J., Oksanen, L.J., Tzamelis, I., Bjorbaek, C., and Flier, J.S. 2004. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med* 10:734-738.
123. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., et al. 2001. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:941-946.
124. Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., Satoh, H., et al. 2002. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277:25863-25866.
125. Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., et al. 2002. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8:731-737.
126. Havel, P.J. 2002. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 13:51-59.
127. Combs, T.P., Berg, A.H., Obici, S., Scherer, P.E., and Rossetti, L. 2001. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875-1881.
128. Bertino, G., Ardiri, A.M., Ali, F.T., Boemi, P.M., Cilio, D., Di Prima, P., Fisichella, A., Ierna, D., Neri, S., Pulvirenti, D., et al. 2006. Obesity and related diseases: an epidemiologic study in eastern Sicily. *Minerva Gastroenterol Dietol* 52:379-385.
129. Walley, A.J., Blakemore, A.I., and Froguel, P. 2006. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 15 Spec No 2:R124-130.
130. Stern, J.S., Gades, M.D., Wheeldon, C.M., and Borchers, A.T. 2001. Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J Nutr* 131:913S-917S.
131. Tuck, M.L., Sowers, J., Dornfeld, L., Kledzik, G., and Maxwell, M. 1981. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 304:930-933.
132. Baron, A.D., Steinberg, H.O., Chaker, H., Leaming, R., Johnson, A., and Brechtel, G. 1995. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 96:786-792.

patients. *J Hypertens* 15:1695-1699.

134. Wang, T.J., Larson, M.G., Levy, D., Benjamin, E.J., Leip, E.P., Wilson, P.W., and Vasan, R.S. 2004. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109:594-600.
135. Sengenès, C., Berlan, M., De Glisezinski, I., Lafontan, M., and Galitzky, J. 2000. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *Faseb J* 14:1345-1351.
136. Pausova, Z., Gaudet, D., Gossard, F., Bernard, M., Kaldunski, M.L., Jomphe, M., Tremblay, J., Hudson, T.J., Bouchard, G., Kotchen, T.A., et al. 2005. Genome-wide scan for linkage to obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension* 46:1280-1285.
137. Hamet, P., Merlo, E., Seda, O., Broeckel, U., Tremblay, J., Kaldunski, M., Gaudet, D., Bouchard, G., Deslauriers, B., Gagnon, F., et al. 2005. Quantitative founder-effect analysis of French Canadian families identifies specific loci contributing to metabolic phenotypes of hypertension. *Am J Hum Genet* 76:815-832.
138. Roy, D., Perreault, M., and Marette, A. 1998. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* 274:E692-699.
139. Nisoli, E., Clementi, E., Tonello, C., Sciorati, C., Briscini, L., and Carruba, M.O. 1998. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br J Pharmacol* 125:888-894.
140. Yan, H., Aziz, E., Shillabeer, G., Wong, A., Shanghavi, D., Kermouni, A., Abdel-Hafez, M., and Lau, D.C. 2002. Nitric oxide promotes differentiation of rat white preadipocytes in culture. *J Lipid Res* 43:2123-2129.
141. Andersson, K., Gaudiot, N., Ribiere, C., Elizalde, M., Giudicelli, Y., and Amer, P. 1999. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo. *Br J Pharmacol* 126:1639-1645.
142. Jordan, J., Tank, J., Stoffels, M., Franke, G., Christensen, N.J., Luft, F.C., and Boschmann, M. 2001. Interaction between beta-adrenergic receptor stimulation and nitric oxide release on tissue perfusion and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2803-2810.
143. Gaudiot, N., Jaubert, A.M., Charbonnier, E., Sabourault, D., Lacasa, D., Giudicelli, Y., and Ribiere, C. 1998. Modulation of white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. *J Biol Chem* 273:13475-13481.
144. Klatt, P., Cacho, J., Crespo, M.D., Herrera, E., and Ramos, P. 2000. Nitric oxide inhibits isoproterenol-stimulated adipocyte lipolysis through oxidative inactivation of the beta-agonist. *Biochem J* 351 Pt 2:485-493.
145. Eneli, S., Janke, J., Gorzelnik, K., Bohnke, J., Ghose, N., Lindschau, C., Luft, F.C., and

147. Fujita, K., Nishizawa, H., Funahashi, T., Shimomura, I., and Shimabukuro, M. 2006. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 70:1437-1442.
148. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., and Shimomura, I. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114:1752-1761.
149. Gallili, O., Versari, D., Sattler, K.J., Olson, M.L., Mannheim, D., McConnell, J.P., Chade, A.R., Lerman, L.O., and Lerman, A. 2007. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H904-911.
150. Kerr, S., Brosnan, M.J., McIntyre, M., Reid, J.L., Dominiczak, A.F., and Hamilton, C.A. 1999. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension* 33:1353-1358.
151. Romero, J.C., and Reckelhoff, J.F. 1999. State-of-the-Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension* 34:943-949.
152. Cai, H., and Harrison, D.G. 2000. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 87:840-844.
153. Rahman, M.M., Varghese, Z., and Moorhead, J.F. 2001. Paradoxical increase in nitric oxide synthase activity in hypercholesterolaemic rats with impaired renal function and decreased activity of nitric oxide. *Nephrol Dial Transplant* 16:262-268.
154. Vaziri, N.D., Oveisi, F., and Ding, Y. 1998. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension. *Kidney Int* 53:1748-1754.
155. Lewko, B., Wendt, U., Szczepanska-Konkel, M., Stepinski, J., Drewnowska, K., and Angielski, S. 1997. Inhibition of endogenous nitric oxide synthesis activates particulate guanylyl cyclase in the rat renal glomeruli. *Kidney Int* 52:654-659.
156. Costa, M.D., Bosc, L.V., Majowicz, M.P., Vidal, N.A., Balaszczuk, A.M., and Arranz, C.T. 2000. Atrial natriuretic peptide modifies arterial blood pressure through nitric oxide pathway in rats. *Hypertension* 35:1119-1123.
157. de los Angeles Costa, M., Elesgaray, R., Loria, A., Balaszczuk, A.M., and Arranz, C. 2004. Atrial natriuretic peptide influence on nitric oxide system in kidney and heart. *Regul Pept* 118:151-157.
158. Kren, V. 1975. Genetics of the polydactyly-luxate syndrome in the Norway rat, *Rattus norvegicus*. *Acta Univ Carol Med Monogr*.1-103.
159. Kren, V., Krenova, D., Pravenec, M., and Zdobinska, M. 1995. Chromosome 8 congenic

161. Pravenec, M., Klir, P., Kren, V., Zicha, J., and Kunes, J. 1989. An analysis of spontaneous hypertension in spontaneously hypertensive rats by means of new recombinant inbred strains. *J Hypertens* 7:217-221.
162. Dutil, J., Eliopoulos, V., Tremblay, J., Hamet, P., Charron, S., and Deng, A.Y. 2005. Multiple quantitative trait loci for blood pressure interacting epistatically and additively on Dahl rat chromosome 2. *Hypertension* 45:557-564.
163. Seda, O., Sedova, L., Kazdova, L., Krenova, D., and Kren, V. 2002. Metabolic characterization of insulin resistance syndrome feature loci in three brown Norway-derived congenic strains. *Folia Biol (Praha)* 48:81-88.
164. Okamoto, K., and Aoki, K. 1963. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27:282-293.
165. Yamori, Y. 1984. *Development of the Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications dans Handbook of Hypertension Vol. 4: Experimental and genetics models of hypertension* Amsterdam, p.224-239: Elsevier.
166. Aitman, T.J., Glazier, A.M., Wallace, C.A., Cooper, L.D., Norsworthy, P.J., Wahid, F.N., Al-Majali, K.M., Trembling, P.M., Mann, C.J., Shoulders, C.C., et al. 1999. Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat Genet* 21:76-83.
167. Reaven, G.M., Lithell, H., and Landsberg, L. 1996. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334:374-381.
168. Reaven, G.M., Chang, H., Hoffman, B.B., and Azhar, S. 1989. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes isolated from spontaneously hypertensive rats. *Diabetes* 38:1155-1160.
169. Pausova, Z., Sedova, L., Berube, J., Hamet, P., Tremblay, J., Dumont, M., Gaudet, D., Pravenec, M., Kren, V., and Kunes, J. 2003. Segment of rat chromosome 20 regulates diet-induced augmentations in adiposity, glucose intolerance, and blood pressure. *Hypertension* 41:1047-1055.
170. Dahl, L.K., Heine, M., and Tassinari, L. 1962. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature* 194:480-482.
171. Sustarsic, D.L., McPartland, R.P., and Rapp, J.P. 1981. Developmental patterns of blood pressure and urinary protein, kallikrein, and prostaglandin E2 in Dahl salt-hypertension-

173. Hirata, Y., Tobian, L., Simon, G., and Iwai, J. 1984. Hypertension-producing factor in serum of hypertensive Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 6:709-716.
174. Snajdar, R.M., and Rapp, J.P. 1985. Atrial natriuretic factor in Dahl rats. Atrial content and renal and aortic responses. *Hypertension* 7:775-782.
175. Bataineh, A., and Raij, L. 1998. Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension. *Kidney Int Suppl* 68:S14-19.
176. Reaven, G.M., Twersky, J., and Chang, H. 1991. Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in Dahl rats. *Hypertension* 18:630-635.
177. Hamet, P. 1995. Proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:1-7.
178. Pravenec, M., Gauguier, D., Schott, J.J., Buard, J., Kren, V., Bila, V., Szpirer, C., Szpirer, J., Wang, J.M., Huang, H., et al. 1995. Mapping of quantitative trait loci for blood pressure and cardiac mass in the rat by genome scanning of recombinant inbred strains. *J Clin Invest* 96:1973-1978.
179. Tea, B.S., Dam, T.V., Moreau, P., Hamet, P., and deBlois, D. 1999. Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Temporal regulation and spatial heterogeneity. *Hypertension* 34:229-235.
180. Hamet, P., Pausova, Z., Dumas, P., Sun, Y.L., Tremblay, J., Pravenec, M., Kunes, J., Krenova, D., and Kren, V. 1998. Newborn and adult recombinant inbred strains: a tool to search for genetic determinants of target organ damage in hypertension. *Kidney Int* 53:1488-1492.
181. Pang, S.C., Long, C., Poirier, M., Tremblay, J., Kunes, J., Vincent, M., Sassard, J., Duzzi, L., Bianchi, G., Ledingham, J., et al. 1986. Cardiac and renal hyperplasia in newborn genetically hypertensive rats. *J Hypertens Suppl* 4:S119-122.
182. Dahl, L.K., Heine, M., and Thompson, K. 1974. Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ Res* 40:94-101.
183. Rettig, R., Folberth, C., Kopf, D., Stauss, H., and Unger, T. 1990. Role of the kidney in the pathogenesis of primary hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 12:957-1002.
184. Chitturi, S., Abeygunasekera, S., Farrell, G.C., Holmes-Walker, J., Hui, J.M., Fung, C., Karim, R., Lin, R., Samarasinghe, D., Liddle, C., et al. 2002. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 35:373-379.

186. Park, J.H. 2006. [Insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease]. *Korean J Hepatol* 12:16-30.
187. Powell, E.E., Cooksley, W.G., Hanson, R., Searle, J., Halliday, J.W., and Powell, L.W. 1990. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74-80.
188. Fitzgerald, S.M., Henegar, J.R., Brands, M.W., Henegar, L.K., and Hall, J.E. 2001. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281:R547-552.
189. Henegar, J.R., Bigler, S.A., Henegar, L.K., Tyagi, S.C., and Hall, J.E. 2001. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 12:1211-1217.
190. Lu, J., Bankovic-Calic, N., Ogborn, M., Saboorian, M.H., and Aukema, H.M. 2003. Detrimental effects of a high fat diet in early renal injury are ameliorated by fish oil in Han:SPRD-cy rats. *J Nutr* 133:180-186.
191. Shepherd, P.R., and Kahn, B.B. 1999. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341:248-257.
192. Shulman, G.I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:171-176.
193. Bjorntorp, P., and Rosmond, R. 2000. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2:S80-85.
194. Rocchini, A.P., Marker, P., and Cervenka, T. 1997. Time course of insulin resistance associated with feeding dogs a high-fat diet. *Am J Physiol* 272:E147-154.
195. Rocchini, A.P., Moorehead, C., DeRemer, S., Goodfriend, T.L., and Ball, D.L. 1990. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 15:861-866.
196. DeFronzo, R.A., and Ferrannini, E. 1991. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194.
197. Sengenès, C., Bouloumie, A., Hauner, H., Berlan, M., Busse, R., Lafontan, M., and Galitzky, J. 2003. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 278:48617-48626.
198. Sengenès, C., Zakaroff-Girard, A., Moulin, A., Berlan, M., Bouloumie, A., Lafontan, M., and Galitzky, J. 2002. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity.

200. Higaki, Y., Hirshman, M.F., Fujii, N., and Goodyear, L.J. 2001. Nitric oxide increases glucose uptake through a mechanism that is distinct from the insulin and contraction pathways in rat skeletal muscle. *Diabetes* 50:241-247.
201. Rho, E.H., Perkins, W.J., Lorenz, R.R., Warner, D.O., and Jones, K.A. 2002. Differential effects of soluble and particulate guanylyl cyclase on Ca²⁺ sensitivity in airway smooth muscle. *J Appl Physiol* 92:257-263.
202. Zhang, Q., Moalem, J., Tse, J., Scholz, P.M., and Weiss, H.R. 2005. Effects of natriuretic peptides on ventricular myocyte contraction and role of cyclic GMP signaling. *Eur J Pharmacol* 510:209-215.
203. Zolle, O., Lawrie, A.M., and Simpson, A.W. 2000. Activation of the particulate and not the soluble guanylate cyclase leads to the inhibition of Ca²⁺ extrusion through localized elevation of cGMP. *J Biol Chem* 275:25892-25899.
204. Piggott, L.A., Hassell, K.A., Berkova, Z., Morris, A.P., Silberbach, M., and Rich, T.C. 2006. Natriuretic peptides and nitric oxide stimulate cGMP synthesis in different cellular compartments. *J Gen Physiol* 128:3-14.
205. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., and Turner, R.C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419.
206. Iossa, S., Mollica, M.P., Lionetti, L., Crescenzo, R., Tasso, R., and Liverini, G. 2004. A possible link between skeletal muscle mitochondrial efficiency and age-induced insulin resistance. *Diabetes* 53:2861-2866.
207. Li, P.P., Shan, S., Chen, Y.T., Ning, Z.Q., Sun, S.J., Liu, Q., Lu, X.P., Xie, M.Z., and Shen, Z.F. 2006. The PPAR α / γ dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats. *Br J Pharmacol* 148:610-618.
208. Olatunji, L.A., and Soladoye, A.O. 2006. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology*.
209. Ogihara, T., Asano, T., Ando, K., Sakoda, H., Anai, M., Shojima, N., Ono, H., Onishi, Y., Fujishiro, M., Abe, M., et al. 2002. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 40:83-89.
210. Anai, M., Funaki, M., Ogihara, T., Kanda, A., Onishi, Y., Sakoda, H., Inukai, K., Nawano, M., Fukushima, Y., Yazaki, Y., et al. 1999. Enhanced insulin-stimulated activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the liver of high-fat-fed rats. *Diabetes* 48:158-169.

212. Nabha, L., Garbern, J.C., Buller, C.L., and Charpie, J.R. 2005. Vascular oxidative stress precedes high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 27:71-82.
213. Shokoji, T., Nishiyama, A., Fujisawa, Y., Hitomi, H., Kiyomoto, H., Takahashi, N., Kimura, S., Kohno, M., and Abe, Y. 2003. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 41:266-273.
214. Reisin, E. 1990. Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 3:164-167.
215. Rocchini, A.P. 1992. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 19:156-60.
216. Rocchini, A.P., Katch, V., Kveselis, D., Moorehead, C., Martin, M., Lampman, R., and Gregory, M. 1989. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 14:367-374.
217. Hall, J.E. 1997. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 10:49S-55S.
218. DiBona, G.F., and Kopp, U.C. 1997. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77:75-197.
219. Hall, J.E., Brands, M.W., Dixon, W.N., and Smith, M.J., Jr. 1993. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 22:292-299.
220. Kassab, S., Kato, T., Wilkins, F.C., Chen, R., Hall, J.E., and Granger, J.P. 1995. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 25:893-897.
221. Hall, J.E., Brands, M.W., Hildebrandt, D.A., and Mizelle, H.L. 1992. Obesity-associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 19:145-55.
222. Vaz, M., Jennings, G., Turner, A., Cox, H., Lambert, G., and Esler, M. 1997. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 96:3423-3429.
223. Young, J.B., and Landsberg, L. 1982. Diet-induced changes in sympathetic nervous system activity: possible implications for obesity and hypertension. *J Chronic Dis* 35:879-886.
224. Engeli, S., and Sharma, A.M. 2000. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res* 32:485-499.

227. Conte, G., Bellizzi, V., Cianciaruso, B., Minutolo, R., Fuiano, G., and De Nicola, L. 1997. Physiologic role and diuretic efficacy of atrial natriuretic peptide in health and chronic renal disease. *Kidney Int Suppl* 59:S28-32.
228. Conte, G., Romano, G., Sepe, V., De Nicola, L., Sabbatini, M., Russo, D., Memoli, B., Ungaro, B., Fuiano, G., Caglioti, A., et al. 1992. Role of inhibition of atrial natriuretic factor release in the down-regulation of salt excretion. *Kidney Int* 42:673-680.
229. Seeliger, E., Persson, P.B., Boemke, W., Mollenhauer, G., Nafz, B., and Reinhardt, H.W. 2001. Low-dose nitric oxide inhibition produces a negative sodium balance in conscious dogs. *J Am Soc Nephrol* 12:1128-1136.
230. Vaziri, N.D., Ni, Z., and Oveisi, F. 1998. Upregulation of renal and vascular nitric oxide synthase in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 31:1248-1254.
231. *Disorders of Nutrition and Metabolism dans The Merck Manual of Medical information:* <http://www.merck.com/mmhe/sec12/ch158/ch158b.html>.
232. Schedl, H.P., Miller, D.L., Pape, J.M., Horst, R.L., and Wilson, H.D. 1984. Calcium and sodium transport and vitamin D metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 73:980-986.
233. Breslau, N.A., McGuire, J.L., Zerwekh, J.E., and Pak, C.Y. 1982. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 55:369-373.
234. Lucas, P.A., Brown, R.C., Druke, T., Lacour, B., Metz, J.A., and McCarron, D.A. 1986. Abnormal vitamin D metabolism, intestinal calcium transport, and bone calcium status in the spontaneously hypertensive rat compared with its genetic control. *J Clin Invest* 78:221-227.
235. Izawa, Y., Sagara, K., Kadota, T., and Makita, T. 1985. Bone disorders in spontaneously hypertensive rat. *Calcified tissue international* 37:605-607.
236. Dumas, P., Kren, V., Krenova, D., Pravenec, M., Hamet, P., and Tremblay, J. 2002. Identification and chromosomal localization of ecogenetic components of electrolyte excretion. *J Hypertens* 20:209-217.
237. Kolanowski, J. 1977. On the mechanisms of fasting natriuresis and of carbohydrate-induced sodium retention. *Diabete Metab* 3:131-143.
238. Weinsier, R.L. 1971. Fasting--a review with emphasis on the electrolytes. *Am J Med* 50:233-240.
239. Sarzani, R., Paci, V.M., Zingaretti, C.M., Pierleoni, C., Cinti, S., Cola, G., Rappelli, A., and Dessi-Fulgheri, P. 1995. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in

241. Portillo, M.P., Simon, E., Garcia-Calonge, M.A., and Del Barrio, A.S. 1999. Effect of high-fat diet on lipolysis in isolated adipocytes from visceral and subcutaneous WAT. *Eur J Nutr* 38:177-182.
242. Buijs, M.M., Burggraaf, J., Wijbrandts, C., de Kam, M.L., Frolich, M., Cohen, A.F., Romijn, J.A., Sauerwein, H.P., Meinders, A.E., and Pijl, H. 2003. Blunted lipolytic response to fasting in abdominally obese women: evidence for involvement of hyposomatotropism. *Am J Clin Nutr* 77:544-550.
243. Gorman, R.R., Tepperman, H.M., and Tepperman, J. 1972. Effects of starvation, refeeding, and fat feeding on adipocyte ghost adenyl cyclase activity. *J Lipid Res* 13:276-280.
244. Lavau, M., Fried, S.K., Susini, C., and Freychet, P. 1979. Mechanism of insulin resistance in adipocytes of rats fed a high-fat diet. *J Lipid Res* 20:8-16.
245. Simchon, S., Manger, W., Blumberg, G., Brensilver, J., and Cortell, S. 1996. Impaired renal vasodilation and urinary cGMP excretion in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 27:653-657.

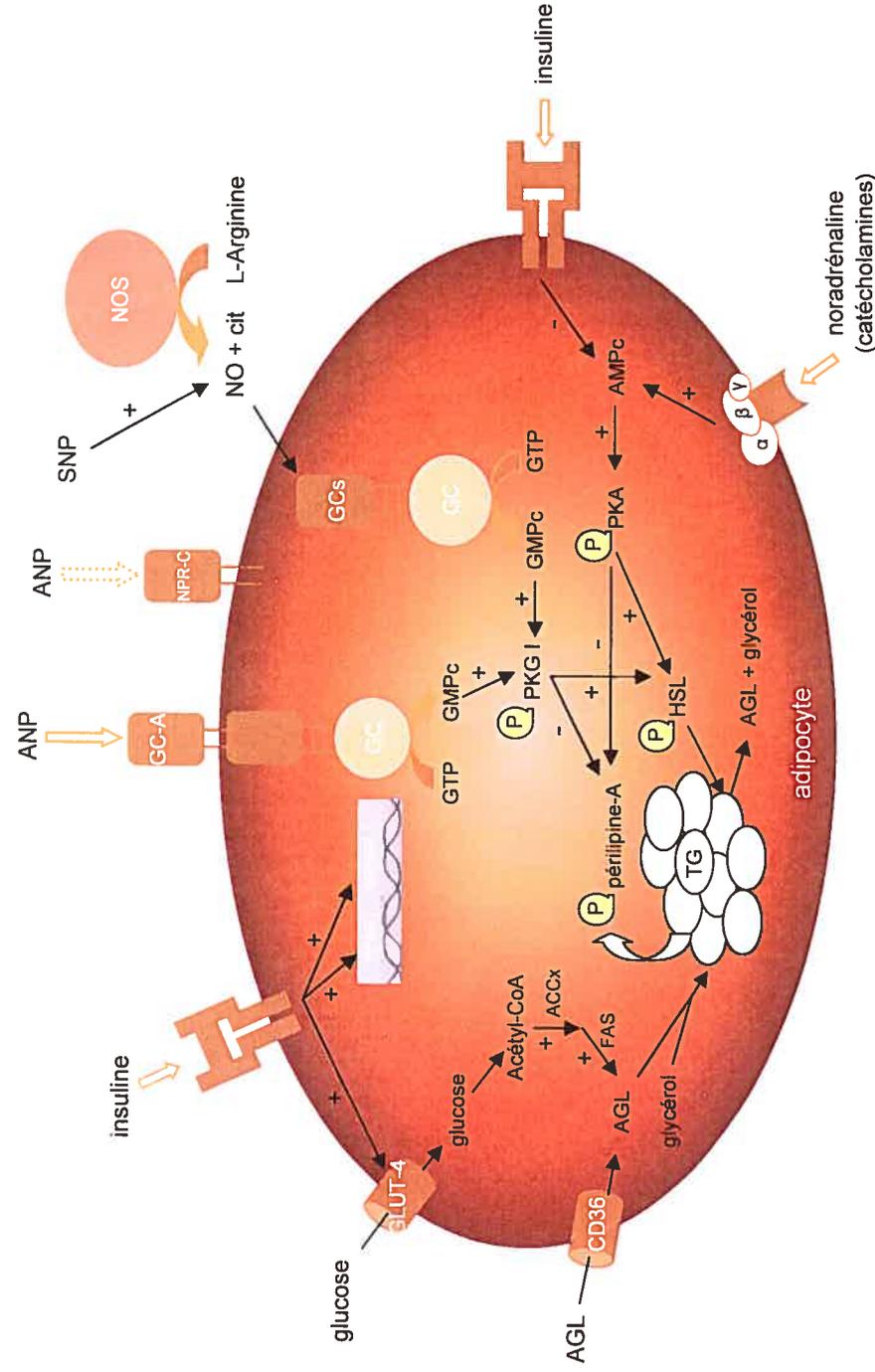


Schéma d'un adipocyte et des voies de signalisation reliées au métabolisme des lipides

x: acétyl-CoA carboxylase; AGL: acides gras libres; AMPc: adénosine monophosphate cyclique; ANP: peptide natriurétique auriculaire; cit: citrate; CD36: récepteur des acides gras libres; FAS: synthétase des acides gras; GC: guanylyl cyclase; GC-A: guanylyl cyclase de type A, récepteur membranaire de l'ANP; GC-B: guanylyl cyclase soluble, récepteur du NO; GLUT-4: transporteur du glucose de type 4; GMPc: guanosine monophosphate cyclique; GTP: guanosine triphosphate; HS: héparane sulfaté; IGF-1: facteur de croissance insulino-sensible; NO: monoxyde d'azote; NOS: synthétase du NO; NPR-C: récepteur de type C des peptides natriurétiques; PKA: protéine kinase dépendante (c) de l'AMP; PKG I: protéine kinase dépendante du GMPc de type I; PPARγ: récepteur activé par les proliférateurs des peroxisomes gamma; SNP: nitroprussiate de sodium; TG: triglycérides.

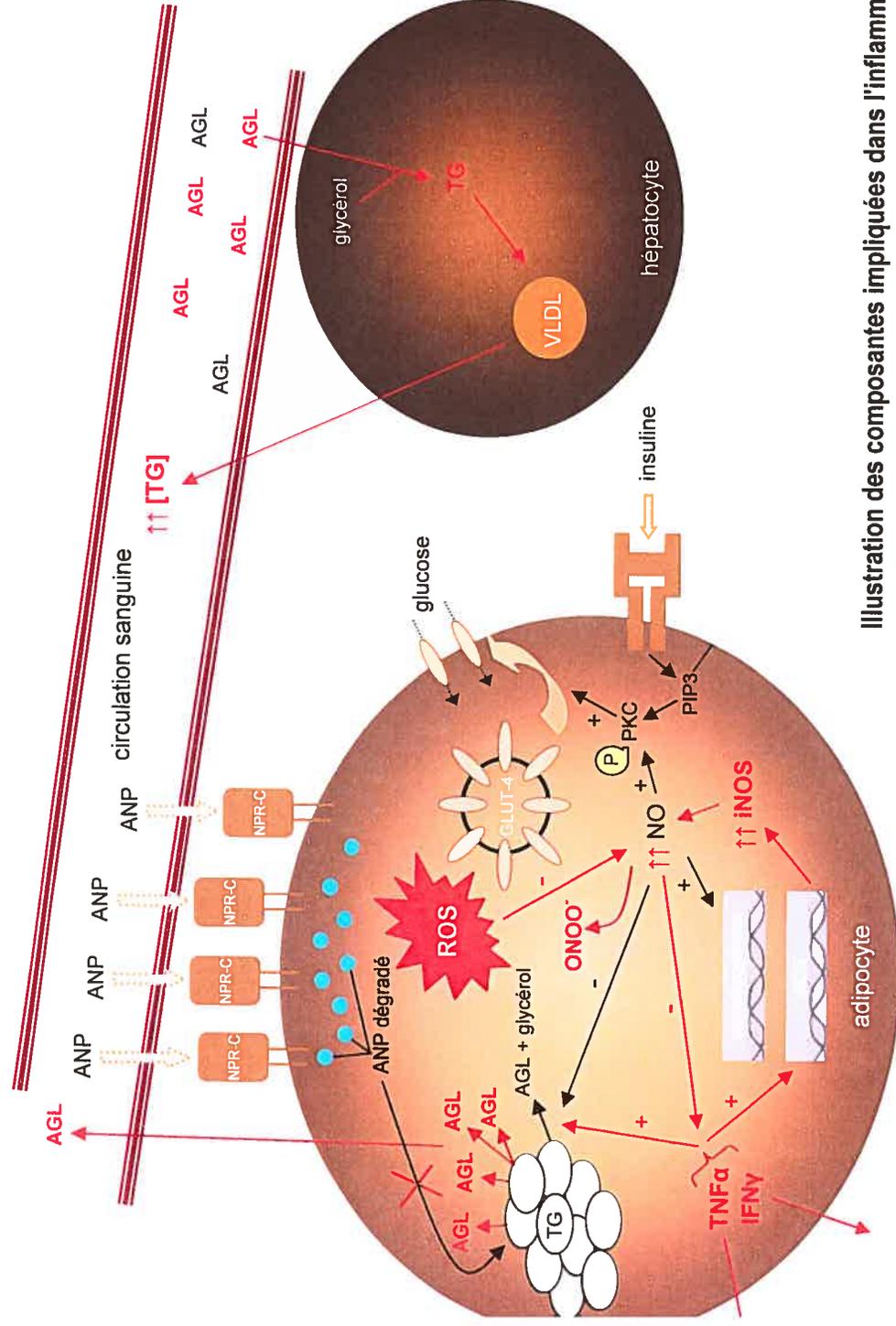


Illustration des composantes impliquées dans l'inflammation (indiquées en rouge) reliée à l'obésité en lien avec l'ANP et le NO

∴ acides gras libres; **ANP**: peptide natriurétique auriculaire; **GLUT-4**: transporteur du glucose de type 4; **IFNγ**: interféron gamma **NO**: monoxyde d'azote; **iNOS**: héritage du NO de type II (inductible); **NPR-C**: récepteur de type C des peptides natriurétiques; **PIP3**: phosphatidyl-inositol triphosphate; **PKC**: protéine kinase C; **ROS**: espèces réactives de l'oxygène; **TG**: triglycérides; **TNFα**: facteur de nécrose tumorale alpha; **VLDL**: lipoprotéines de très faible densité

